(16.)

DOTT. ALDO PATTA

« Contributo allo studio della supposta azione ricostituente dei fosfati, dei glicero fosfati, delle lecitine sopratutto in condizioni di esaurimento e di depressione del sistema nervoso e del ricambio »

DISSERTAZIONE

per la Libera Docenza in Farmacologia Sperimentale



PAVIA
TIPOGRAFIA COOPERATIVA
1909

DOTT. ALDO PATTA

« Contributo allo studio della supposta azione ricostituente dei fosfati, dei glicero fosfati, delle lecitine sopratutto in condizioni di esaurimento e di depressione del sistema nervoso e del ricambio »

DISSERTAZIONE

per la Libera Docenza in Farmacologia Sperimentale



PAVIA
TIPOGRAFIA COOPERATIVA
1909





Lo studio farmacologico e chimicofisiologico del *Fosforo,* per quanto da lungo tempo iniziato, e diretto con la maggiore ampiezza alla risoluzione dei più minuti problemi che lo concernono, non è certamente riuscito ancora a dare un complesso sistematico di sicure conoscenze, così da rendere del tutto infruttuosa l' opera di nuovi ricercatori.

Lo stato in cui il Ph si trova presente nell' organismo animale, le modificazioni che vi subisce, l' importanza ed il significato che esso assume nello svolgersi dei fenomeni vitali; e, conseguentemente, il meccanismo d' azione ed il comportamento farmacologico del Ph stesso e de' suoi composti — anorganici ed organici — sono altrettanti problemi dei quali non uno, forse, è in tutte le sue parti compiutamente risoluto.

Se poi, dei problemi qui succintamente accennati, si prenda a considerare in particolar modo quello — d'interesse più strettamente farmacologico — che concerne il modo di agire dei composti organici ed anorganici del Ph, ci si trova d' innanzi, — a lato di conoscenze sicuramente assodate — una serie di fatti contradditorii, di ipotesi non suffragate da sicure esperienze, di applicazioni terapeutiche da taluni vantate come ottime, da altri ritenute prive di fondamento ra-

zionale e di qualsiasi reale utilità; tanto che, anche solo per considerazioni di ordine pratico, non mi sembra del tutto inutile il riassumere rapidamente lo svolgimento storico di questo capitolo della farmacologia, perchè di esso appaiano in più chiara luce i punti incerti o controversi, allo studio dei quali ho dirette le mie ricerche sperimentali.

STATO DEL FOSFORO NELL' ORGANISMO ANIMALE

Allo studio del ricambio materiale del Ph, credo opportuno premettere alcuni richiami elementari intorno alla natura dei composti del P stesso, presenti nell' organismo animale, ed alla loro distribuzione nei varii tessuti.

Sotto forma di *combinazione salina anorganica,* il Ph, nell'organismo animale, è rappresentato sopratutto nel tessuto osseo: i sali predominanti sono, come è ben noto, il *fosfato di calcio* ed il *fosfato di magnesio.* Secondo le analisi del Voit (1), il Ph delle ceneri del sistema osseo di un uomo adulto, corrisponderebbe a 1400 gr. di $P^2 O^5$. Nelle parti molli in genere, il Ph sotto forma inorganica si trova invece in quantità assolutamente minima. Dalle recenti ricerche del Satta (2), appare poi evidente che il Ph anorganico delle parti molli rappresenta in gran parte non altro che un prodotto di scomposizione dei composti fosforati organici.

Questi ultimi, di significato ed importanza funzionali indubbiamente assai maggiori, da una lunga serie di ricercatori vennero dimostrati, in minime quantità nel tessuto osseo (11 gr. di $P^2 O^5$), in quantità assolutamente preponderante in tutti gli altri tessuti.

Secondo i criteri generalmente adottati, dei composti organici di Ph si possono stabilire due grandi classi:

1ª *Composti estraibili con alcool ed etere: grassi fosforati, o lipoidi.*

2ª *Composti presenti nel residuo non estratto col trattamento alcoolico-etereo.*

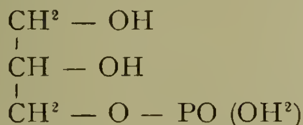
1ª CLASSE

Fra le varie sostanze dal TUDICHUM (3) classificate fra i *lipoidi,* l'unico gruppo cui qui mi interessa accennare è quello dei *fosfatidi.*

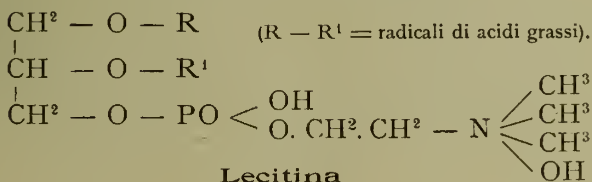
Nel gruppo dei *fosfatidi* il Tudichum stesso distinse i *monoamidofosfatidi,* i *monoamidodifosfatidi* e i *diamidofosfatidi,* a seconda del rispettivo contenuto in *N* ed in *Ph:* fra questi sottogruppi, importantissimo è il 1°, appartenendo ad esso la *Lecitina.*

Questo corpo, come è ben noto, venne isolato dal rosso d'uovo fin dal 1847 dal GOBLEY (4), il quale autore stesso dimostró nella Lecitina la presenza di *N,* di *acido fosfoglicerico,* di *acidi grassi.* Fu poi lo STRECKER (5) che riscontrò la colina fra i prodotti di scissione della Lecitina, e di questa diede per il primo una formula razionale.

Le lecitine sono composti eterei dell'acido glicerofosforico — in cui i due gruppi alcoolici della glicerina, rimasti liberi, sono eterificati da acidi grassi — con una base, che è generalmente la colina (o anche la neurina e la betaina).



Acido glicerofosforico



Lecitina

È da ricordare che si possono avere diverse lecitine, oltrechè in rapporto ai diversi acidi grassi che entrano a costituirle, anche per il fatto che, dell' acido fosfoglicerico, esistono due isomeri, e che esso può unirsi alla colina, oltrechè in legame etereo, anche in legame basico.

L' acido glicerofosforico fu dimostrato da WILLSTÄTTER e LÜDECKE, otticamente attivo; lo stesso fatto fu messo in evidenza dall' ULPIANI per la Lecitina; la presenza quindi nella molecola di questa di un C asimmetrico è sicuramente dimostrata.

La formula soprascritta rappresenta la formula generale di costituzione delle *lecitine*; ma la differenzazione dei vari *monoamidofosfatidi,* tentata, sia per mezzo dell' analisi elementare, sia con lo studio delle proprietà e dei prodotti di scissione, non è ancora approdata a risultati assolutamente sicuri.

La *composizione elementare* della Lecitina, infatti, è molto vicina a quella degli altri amidofosfatidi: e se poi si prendono a studiare lecitine di varia provenienza, si è costretti ad attribuire all' analisi elementare una importanza ancor più limitata, inquantochè ERLANDSEN (6) ha dimostrato che le lecitine fino ad ora preparate contengono tutte, come impurezze, dei *diamidofosfatidi.*

Per quanto concerne le *proprietà* ben pochi sono i dati caratteristici che esse presentano: anzi Erlandsen nega valore anche ai caratteri stabiliti da Tudichum come assolutamente distintivi per i composti clorocadmici della Lecitina.

I prodotti di scissione delle lecitine sono: la *base* (generalmente la *colina*), uguale per la lecitina e per gli altri monoamidofosfatidi; l' *acido glicerofosforico,* e gli *acidi grassi.* Ora, secondo Tudichum, *è appunto l' individualità degli acidi grassi che caratterizza il fosfatide corrispondente:* così, ad esempio la cefalina si distinguerebbe dalla lecitina per il

fatto di contenere *acido cefalinico,* mentre nelle lecitine è presente *acido oleico,* o *stearico,* o *palmitico.*

Ma neppure questo modo di vedere di Tudichum, secondo HENRIQUES e HANSEN (7), risponde pienamente a verità.

Questi Autori, con lo studio sistematico, comparativo dei *numeri di iodio* dell' insieme degli acidi grassi delle lecitine, e di ciascuno di questi in particolare, giunsero a concludere che la Lecitina deve contenere altri acidi grassi non saturi, oltre all' acido oleico: ed il COUSIN (8), ammise che nella Lecitina debba essere presente una miscela di *acido oleico* e di *acido linoleico,* perchè, per mezzo dell' ossidazione con $K Mn O^4$, ottenne acido tetraossistearinico e diossistearinico, prodotti, appunto, di ossidazione dei 2 acidi suddetti.

Si può in complesso concludere che *la Lecitina è tuttora un corpo insufficientemente caratterizzato, sovratutto in riguardo alla natura degli acidi grassi che entrano a costituirla.* Potrebbe venir definita, secondo il BANG (9), *un monoamidofosfatide del giallo d' uovo e dei muscoli, con numero di iodio uguale a 100.*

A stretto rigore non ri potrebbero dunque riunire sotto l' unica denominazione di *Lecitina* altri monoamidofosfatidi, riscontrati nel cervello, nella bile, in alcuni semi di vegetali. È *tuttavia probabile che il significato fisiologico di tutti questi corpi non abbia ad essere profondamente diverso.*

Intesa nel senso più lato che comunemente le si attribuisce, la Lecitina fu riscontrata fin da 30 anni or sono, da HOPPE-SEYLER e dalla sua Scuola, in pressochè tutte le cellule vegetali ed animali. Numerosissime ricerche successive hanno valso a confermare ed estendere questa nozione. Lecitina infatti fu dimostrata nei bacteri, nelle muffe, nel lievito, (Hoppe-Seyler, Sedelmayer), nei funghi mangerecci, (Schulze e Winterstein); nei semi dei vegetali di più elevata

organizzazione è pure presente in discreta quantità, e sembra anzi che vi si trovi in un costante determinato rapporto col contenuto dei semi stessi in N.

Anche nel regno animale, la lecitina si presenta come un componente costante, sopratutto degli elementi più differenziati. Si può ritenere dimostrato che non vi ha organo degli animali superiori che non contenga quantità, spesso grandissime, di Lecitina; non solo, ma che essa si trova anche in alcune formazioni patologiche (carcinoma, HOFFT; linfosarcoma, SATTA). Fra i secreti ghiandolari, ricorderò il *latte* che, sopratutto nella donna, contiene di lecitina un'altissima percentuale (35 $^0/_0$, Stoklaza).

Fra le proprietà della Lecitina — tralasciando, per ora, il suo comportamento di fronte ai fermenti — devo ricordare qui l' attitudine sua a combinarsi con altri corpi, in proporzioni molecolari, per dare origine a composti relativamente definiti e ben caratterizzati. Di grande interesse biologico (più che i composti con sali di metalli pesanti), sono le combinazioni della Lecitina con *sostanze organiche:* con *glucosidi* (salicina, amigdalina); con *alcaloidi* (morfina, stricnina, nicotina), con *tossine* (veleno del cobra, veleno delle api); con la colesterina, con enzimi vari; ed, infine, con *idrati di carbonio* e con *albuminoidi.*

Queste due ultime forme di combinazione furono studiate con cura particolare, inquantochè è probabile che esse debbano rappresentare la forma sotto cui la Lecitina è presente nell' organismo. Ricorderò che il BING (11) preparò composti della Lecitina con lattosio, saccarosio, maltosio, galattosio, fruttosio, glucosio; il *lecitinglucosio* venne anzi dapprima identificato con la *iecorina,* da cui però si constatò in seguito, che differisce per vari caratteri, e sopratutto per l' assenza in esso dello zolfo.

Finalmente, per quanto concerne le combinazioni di Le-

citina con albuminoidi, rammenterò — per quanto il fatto sia stato posto in dubbio da altri studiosi a lui succeduti — che il LIEBERMANN (12) ammette la preesistenza nell' organismo di composti di albumina e Lecitina, sovratutto nel fegato, nei reni, nella milza, nella mucosa gastrica.

Alla classe delle sostanze fosforate organiche solubili in alcool ed etere, si dovrebbe ascrivere anche il Protagone di Liebreich: ma è ormai dimostrato, che esso non è altro che un miscuglio di numerose sostanze differenti (circa 16), che rientrano nei varî sottogruppi di *fosfatidi* stabiliti da Tudichum *).

2ª CLASSE

Composti fosforati organici non solubili in alcool ed etere.

1. **Acido fosfocarnico o nucleone.** — Il SIEGFRIED (13), per il primo, stabilì che il *nucleone* è un componente costante del tessuto muscolare striato. A questo corpo — che dà origine, per idrolisi, a parecchie sostanze, fra cui ad acido fosforico — il KUTSCHER (14) negò i caratteri di un composto chimicamente definito. Prescindendo da ciò, numerose ricerche stanno però a dimostrare che lo stesso composto isolato dal Siegfried dai muscoli è presente in pressochè tutti gli altri tessuti, nonchè in prodotti di secrezione e di escrezione. Citerò a questo proposito le ricerche del PANELLA (15), che mise in evidenza il nucleone nel sistema

---

*) Fra i vari fosfatidi di Tudichum, accennerò ai principali:

a) *Monoamidofosfatidi*: (oltre alla Lecitina), cefalina, mielina, paramielina.

b) *Diamidofosfatidi*: amidomielina, amidocefalina, sfingomielina, apomielina.

c) *Diamidodifosfatidi*: assurina.

d) *Fosfatidi-sulfatidi*: iecorina.

nervoso centrale [fatto confermato poi dal Cavazzani (16)], nei muscoli a varii periodi dopo la morte, nel sangue. Balke e Ide (17) lo dimostrarono nel cuore, nel fegato, nei reni; Grandis (18) e Sfameni (19) nel tessuto placentare; Rochwood (20) nell' urina; Siegfried nel latte di vacca; Valenti (21) ne studiò le variazioni nel latte di donna nei diversi periodi dell'allattamento, traendo da queste ricerche, interessanti conclusioni intorno al significato fisiologico del nucleone stesso.

2. **Nucleine**. — La prima nucleina fu isolata dal Miescher (22) nel 1869, dal prodotto della digestione peptica dei globuli di pus. Una serie estesissima di ricerche fu in seguito diretta — particolarmente dalle scuole di Hoppe Seyler e di Kossel — allo studio della natura e del significato di altri corpi, analoghi a quello preparato dal Miescher, che si erano andati isolando da organi e da cellule diverse.

Il capitolo di chimica fisiologica riguardante le *nucleine*, oltre ad avere assunto una estensione delle più ampie, si mantiene tuttora, in molti punti punti, oscuro e complesso, così da renderne molto difficile una rapida e sintetica esposizione.

Per lo scopo propostomi in questa parte preliminare del mio lavoro, mi basterà accennare ad alcune fondamentalissime nozioni.

Le nucleine che, come è ben noto, entrano nella costituzione dei nuclei cellulari, sono ritenute combinazioni di albuminoidi e di aggruppamenti fosforganici detti *acidi nucleinici*. Questi ultimi la Scuola di Kossel ha dimostrato che *dànno origine per idrolisi ai derivati della purina*: ed in ciò appunto si differenziano le nucleine dalle *paranucleine*, che pure contengono Ph in combinazione organica con albuminoidi, ma non presentano derivati purinici nei rispettivi prodotti di scomposizione.

Se queste conoscenze intorno alla natura ed al comportamento delle nucleine sono sicuramente dimostrate, ancora in discussione è invece il problema della loro individualità chimica.

Considerazioni varie di fisiologia cellulare — che, sopratutto per il loro carattere tuttora essenzialmente ipotetico non credo qui il luogo di accennare e discutere — tenderebbero a far ritenere che le nucleine debbano considerarsi come miscugli complessi, piuttosto che come individualità chimiche definite. Questo modo di vedere sarebbe suffragato dal fatto che profonde differenze di dati analitici vennero riscontrate per singoli acidi nucleinici dai diversi autori.

RICAMBIO DEL FOSFORO NELL'ORGANISMO ANIMALE

Come per altre sostanze, organiche ed inorganiche, di cui necessita, l'organismo animale provvede con gli ordinari alimenti alle perdite di P cui va incontro per effetto della attività vitale. E, in condizioni normali, la quantità di P giornalmente eliminata con le urine e con le feci, corrisponde, con molta approssimazione, a quella che l'organismo ingerisce coi cibi. Fu stabilito da EHRSTRÖM (23) che il bisogno minimo di P. per l'uomo oscilla da 1 a 2 gr. al giorno: pari a circa gr. 0.06 di P^2O^5 pro kilo. Recenti esperienze sui cani dimostrano che il fabbisogno minimo loro, corrisponde a gr. 0.03 di P^2O^5 pro kilo.

Con alimenti poveri di acido fosforico, l'organismo riesce a limitarne l'eliminazione: però, tanto nel digiuno assoluto (SCHMIDT (24), FALK (25), LUCIANI), quanto nel *digiuno di sali*, l'organismo elimina ancora una discreta quantità di acido fosforico. Si è però notato che la quantità eliminata è maggiore durante il completo digiuno che non nel *digiuno di sali:* ciò si spiega considerando che, nel 1° caso, viene

consumata albumina dell'organismo, e così i sali di questa si liberano, e vengono portati alle vie di eliminazione. Invece, nel *digiuno di sali*, le combustioni organiche sono intrattenute sopratutto dall' albumina del cibo povera di sali, che quindi in minor copia saranno eliminati: lo stesso comportamento fu dimostrato nell' uomo da TIGERSTEDT (26) e RENWALL (27).

Quanto al fenomeno opposto, fu dimostrato dal BISCHOFF (28) che un eccesso di P introdotto con gli alimenti, viene trattenuto dall'organismo solo quando questo ne abbia subìto perdite notevoli, oppure quando i tessuti sieno in periodo fisiologico di accrescimento.

Ora, poichè l'organismo si comporta nello stesso modo di fronte ai principii azotati, parve naturale il supporre che l' eliminazione dell' N dovesse mantenersi in un rapporto costante con quella del P. L' YVON (29), ad esempio, così si esprime: « Il rapporto tra urea ed acido fosforico urinario è tanto costante, che io non esito ad ammettere l' esistenza di una *fosfaturia* ogni volta che esso si eleva, qualunque sia, d' altra parte, la quantità totale di acido fosforico eliminata ».

Il rapporto $\frac{P^2\,O^5}{\text{urea}}$ corrisponde, secondo l' Yvon a $/^1{}_8$, secondo TANURET, BRETET, VIEILLARD (30) a $^1/_{10}$, secondo BEAUNIS (31) e GAUTIER (32) a $^1/_{10.92}$, secondo THORION (33) a $^1/_{13.62}$.

Basterebbe l' esposizione di queste cifre, tanto fra di loro discordi, a rendere assai dubbia la pretesa costanza del rapporto fra eliminazione di N ed eliminazione di P.

L' incertezza si rende ancora più grave se si prendono a considerare gli altri aspetti del problema, come, con critica accurata, hanno fatto GILBERT e POSTERNAK (34).

Il rapporto N : P dell' eliminazione, varia, come è naturale, secondo le proporzioni di N e di P contenute negli

alimenti: così il Bischoff, in un animale a dieta esclusivamente carnea, lo trovò, in media, uguale a *8,1*: a *3,8*, invece, quando il medesimo animale fu alimentato di solo pane. Lo ZUELZER (35) trovò un rapporto di *3,7* in un cane nutrito con patate lessate, di *4,6* in altro cane nutrito con sostanza cerebrale.

In secondo luogo, il rapporto N : P dipende dal grado di assimilabilità del P degli alimenti, che varia secondo la natura di questi; il P totale della carne verrebbe assorbito in proporzione del 92-94 $^0/_0$: il P del pane in proporzione soltanto del 76 $^0/_0$.

Ma Gilbert e Posternak ammettono ancora che il grado di utilizzazione, e quindi il rapporto N : P non è sempre costante, neppure per uno stesso alimento, variando secondo l'individuo in esperienza e secondo le sue condizioni di vita. Così, in 9 malati, sottoposti tutti ad identico regime (dieta lattea), il rapporto N : P variò entro larghissimi confini (da *3,32* a *10,10*): non solo, ma in ciascun individuo il rapporto non fu costante neppure per 2 giorni consecutivi.

Il LUCIANI (36), nelle sue ricerche sul digiunatore Succi, trovò il rapporto N: P, per il 1° giorno di digiuno, uguale a 7,1; per il 2°, 5,4; per il 3°, 6,6; per il 10°, 5,1; per il 28°, 4,3; per il 30°, 6,5. E giustamente l'A. notò che, se il Ph e l'N eliminati provenissero dalla decomposizione dei principii costituenti uno stesso tessuto azotato e fosforato, non si potrebbe comprendere l'instabilità del rapporto nello stesso individuc, nei vari giorni di osservazione.

Il FORSTER (37), variando l'alimentazione di un cane, in guisa però da non raggiungere mai l'equilibrio degli scambi, riuscì a far variare ogni giorno il rapporto N:P, fino ad ottenerlo, in un caso, uguale ad 1.

E lo ZADIK (38), somministrando ad un animale della *edestina* (albuminoide privo di Ph isolato dai semi di una

specie di canape), nello stesso tempo in cui provocava una ritenzione di N, determinava nell' animale stesso una notevole perdita di P.

È poi da notare che la quantità del $P^2 O^5$ urinario è in dipendenza, non soltanto dal P totale contenuto negli alimenti, ma anche dal rapporto tra i sali alcalini e gli alcalinoterrosi degli alimenti stessi. HAMMARSTEN (39), infatti, ha dimostrato che, se i cibi sono molto ricchi in sali di calcio e di magnesio, vengono eliminate con le feci quantità più alte dell' ordinario di fosfati terrosi: e, conseguentemente, anche se gli alimenti contengono quantità grandi di acido fosforico, nell' urina non se ne potrà ritrovare che una piccola parte.

Ricorderò finalmente che ENGELMANN (40) ed altri hanno dimostrato che il lavoro muscolare intenso può modificare l' eliminazione di P, senza parallele variazioni di N.

Dai molti fatti che ho fin qui brevemente riassunti. mi sembra dimostrato con tutta evidenza che il valore quasi assoluto assegnato al rapporto N:P, sopratutto dalla scuola del Bouchard, non risponde ai risultati sperimentali più sicuramente assodati.

Se così è in condizioni fisiologiche, il significato del rapporto N:P sarà ancora di minore importanza e di significato più incerto negli stati patologici: è chiaro infatti che non potrà essere facile, in casi in cui si osservino modificazioni di tale rapporto, il scindere l' influenza del processo morboso da quella esercitata dalle abituali cause di variabilità.

Topografia del ricambio del Fosforo nell' organismo. — Se si considera che circa l' 87 % del Ph totale dell' organismo è contenuto nelle ceneri del sistema osseo, sembra, a prima vista, ben legittima la supposizione che il sistema stesso sia la sede predominante della disintegrazione

dei composti di P. Questa ipotesi non sembra però completamente avvalorata dai risultati sperimentali.

Il WEISKE (41) sottopose per lungo tempo una capra ad una dieta costituita da foraggi poveri di Ph, mentre un' altra capra era mantenuta per controllo a dieta normale. L' analisi delle ossa dei due animali non avendo dimostrata alcuna sensibile differenza nel rispettivo contenuto in Ph, l' A. concluse — non senza, forse, qualche precipitazione, dato il numero limitatissimo di esperienze — che nell' animale adulto, la disintegrazione del Ph nello scheletro è affatto trascurabile.

Il Forster sperimentò su alcuni cani cui somministrava della carne, a lungo macerata, per privarla di sali: in queste condizioni l' A. ritenne che solo $^1/_3$ del $P^2 O^5$ eliminato provenisse dal tessuto muscolare e dal sangue, poichè tale era la quantità di P che corrispondeva all' N escreto nel medesimo tempo: gli altri $^2/_3$ del $P^2 O^5$ eliminato dovevano venir riferiti alla disassimilazione del tessuto osseo.

Ma — quand' anche non si voglia obbiettare che, oltrechè dei muscoli e del sangue, il Forster avrebbe dovuto tener conto degli scambi dei diversi organi — si deve ricordare ciò che alla interpretazione del Foster fu opposto dallo Zuelzer. Questo A. osservò che, per ammettere l' interpretazione del Forster, sarebbe stato necessario di trovare, nei prodotti di eliminazione degli animali in esperienza, una quantità di *Ca* maggiore che in condizioni normali; poichè l' acido fosforico trovandosi nelle ossa sovratutto come fosfato tricalcico, sembra logico il pensare che, all' accresciuta eliminazione dell' acido, corrisponda un' aumentata eliminazione della base. Tale maggiore escrezione di calce non essendosi verificata nelle esperienze di Forster, lo Zuelzer ritiene più probabile che in esse il $P^2 O^5$ eliminato provenisse dalle parti molli.

Con lo studio, appunto, del ricambio del Ca e del Mg,

oltrechè del P, in due digiunatori professionali, fu ripreso il problema dal MUNK (42). Per avere constatata una eliminazione di $P^2 O^5$ superiore alla quantità che avrebbe dovuto corrispondere all' N escreto (ammesso che la provenienza di N fosse esclusivamente il tessuto muscolare), e così pure una eliminazione di Ca eccedente quella che avrebbe dovuto eliminarsi per la sola disassimilazione dei muscoli, ed in uno dei due casi, infine, anche un eccesso di Mg; il Munk ritenne di poter concludere che *una parte del Ph eliminatosi durante il digiuno provenisse dallo scheletro.*

Gilbert e Posternak obiettarono che, nell' animale in inanizione non sono soli i muscoli a diminuire di peso, ma la totalità delle parti molli, escluso il cervello: e, parallelamente alla diminuzione di peso, gli organi si impoveriscono di P, di Ca, di Mg, elementi ovunque presenti nel corpo e che, anzi, secondo le analisi di Michel, nell' insieme delle parti molli dell' organismo si trovano certamente in quantità assai maggiori che non nei muscoli. Per questi dati di fatto, nonchè per l' analisi dettagliata dei risultati numerici del Munk, che credo superfluo di riferire, Gilbert e Posternak conchiudono che « non è certo dimostrato che si debba attribuire ai depositi inerti di fosfati alcalino-terrosi dello scheletro, un ufficio qualsiasi negli scambi di un animale a digiuno: e che, quindi, al contrario, *la sede della disassimilazione del P è principalmente, se non esclusivamente, nelle parti molli dell' organismo* ».

***

Riservandomi di riferire più innanzi intorno alla eliminazione del Ph per le urine allo stato di composti organici, devo qui accennare subito al fatto, che è d' altra parte di nozione comune, che la massima parte del P urinario trovasi allo stato di combinazione anorganica: cioè di *fosfati*

alcalini (f. monosodico, e, in traccie, f. monopotassico), e di *fosfati terrosi*, (f. monocalcico e f. monomagnesiaco). In piccola quantità sono presenti nell' urina anche fosfati di- e tri- metallici. In condizioni normali, si può ritenere con una certa approssimazione, che due terzi dell' acido fosforico totale dell' urina sia legato ai metalli alcalini, un terzo ai terrosi.

Se, dunque, la massima parte del Ph si trova nell'urina in combinazione inorganica, mentre il P dei tessuti (escluso l'osseo), trovasi in grande prevalenza allo stato di composti organici varii, sembra naturale l'ammettere che *i fosfati minerali dell' urina rappresentano l' ultimo prodotto del metabolismo del P nell'organismo, cioè della decomposizione che, per l' attività funzionale, subiscono le combinazioni organiche di P dei vari organi.*

Che nei tessuti possa aver luogo una distruzione dei composti fosforganici fu dimostrato sperimentalmente per i muscoli, come effetto della loro contrazione. WEIL e ZEITLER (43) dimostrarono, infatti, che la tetanizzazione dei muscoli dei conigli determina in essi un notevole aumento dei fosfati minerali. MACLEOD (44) — ripetuta la stessa osservazione sui cani — dimostrò poi che, almeno parzialmente, è alla decomposizione dell' acido fosfocarnico che si deve attribuire l'aumento dei fosfati anorganici dei muscoli tetanizzati.

Recenti ricerche del Satta hanno poi chiaramente dimostrato che, sottoponendo vari organi all' autolisi (pancreas, fegato, timo), si ha, per opera dei fermenti intracellulari, una profonda decomposizione dei composti fosforati organici, con corrispondente aumento negli organi stessi di Ph minerale. Per quanto non ancora compiute, le ricerche dal Satta sembrerebbero dimostrare che il fenomeno suaccennato è generale — naturalmente, nelle condizioni sperimentali in cui il Satta stesso fino ad ora si è posto.

Ma nell' organismo vivente la decomposizione delle sostanze fosforganiche avviene con uguale intensità in tutti i tessuti?

È noto che comunemente al sistema nervoso venne attribuita una importanza predominante nella disassimilazione del P, in confronto ai diversi altri organi.

Il celebre motto: *ohne Phosphor, keine Gedanke,* enunciato in seguito alle prime, per quanto incerte, conoscenze intorno alla costituzione chimica del tessuto nervoso, fu lungamente ritenuto rispondere in tutto a verità: pur mancando qualsiasi sicura dimostrazione dell'asserto, esso servì tuttavia da punto di partenza a ricerche di vario ordine, ed a costruzioni aprioristiche tanto più strane, in quanto provenienti da studiosi che si professavano devoti al più rigido sperimentalismo.

Prima di addentrarmi direttamente nell' esame dell' argomento, desidero ricordare alcune cifre, tratte dalle analisi del Voit.

Il sistema nervoso dell' uomo contiene nelle proprie ceneri circa 12 gr. di P^2O^5: il tessuto muscolare ne contiene 130: cioè i muscoli contengono circa 10 volte più Ph del tessuto nervoso, e circa il 65 $^0/_0$ del P totale delle parti molli.

Le cifre ora citate, se anche non in tutto conformi a quelle di altri Autori, valgono già ad ingenerare qualche dubbio sul fondamento principale dell' ipotesi che attribuisce al sistema nervoso una importanza predominante negli scambi del P. Data, infatti, la grande ricchezza dei muscoli in composti fosforati, anche organici, non si comprende, a priori, il perchè questo pure non debba essere considerato sede di attivi scambi di P: e lo stesso si può dire in riguardo agli altri organi, chè in tutti è più o meno largamente rappresentato il metalloide stesso.

Che il lavoro intellettuale, le malattie nervose e mentali,

gli stati di eccitazione del sistema nervoso, il sonno, ecc., ecc. debbano provocare modificazioni caratteristiche nel ricambio del P — a cominciare dal 1850 circa — fu affermato e sostenuto da numerosi Autori.

Ma, purtroppo — esclusi pochissimi casi — le ricerche dirette alla dimostrazione dell' ipotesi furono condotte con tale povertà di senso critico, con metodi così insufficienti ed inesatti, che, pur dopo un numero grandissimo di lavori, ben pochi sono i risultati ottenuti, non dirò certi, ma almeno probabili.

Il lavoro intellettuale determinerebbe:

Secondo Mosler (45), Hammond (46), Byasson (47), Darier (48), Strübing (49), Stcherback (50) - aumento nell' eliminazione dell' acido fosforico totale.

Secondo Paton (51), Mairet (52) - diminuzione nell'eliminazione di $P^2 O^5$ totale.

Secondo Speck (53), Thorion (54), Preysz (55) - nessuna modificazione apprezzabile.

Secondo Mosler e Wood (56) - aumento Secondo Mairet - diminuzione Secondo Thorion - probabile diminuzione	dei fosfati alcalini.
Secondo Mosler e Mairet - aumento Secondo Wood - diminuzione Secondo Thorion - probabile aumento	dei fosfati terrosi.

Ho voluto riassumere in questo schema i principali risultati degli studî che possediamo intorno ai rapporti fra lavoro intellettuale e ricambio del P, perchè apparisse tosto evidente la verità di quanto prima asserivo, cioè l'incertezza profonda delle nostre conoscenze in proposito. Aggiungerò anzi, per quanto ciò non entri direttamente nel campo del mio lavoro, che uguali discordanze di risultati si hanno per quanto concerne le modificazioni indotte dal lavoro intellet-

tuale sull' acidità urinaria, sul ricambio azotato, sull' eliminazione del Cl e dello zolfo.

Passando ora ad esporre più minutamente l'argomento, ricorderò che il Mairet osservò diminuire sempre l' eliminazione dei fosfati alcalini e dell' N per influenza del lavoro psichico: il che il Mairet attribuisce ad un rallentamento dell'intera attività del ricambio. Con un lavoro molto intenso e a dieta non troppo abbondante, si avrebbe invece un aumento dei fosfati terrosi.

Secondo il MARRO (57), nel sonno ed, in genere, nel periodo di riposo consecutivo all'attività mentale, si accresce l'eliminazione di acido fosforico, e, specialmente, dei fosfati terrosi: una maggiore eliminazione di fosfati alcalini sarebbe invece parallela ad una più intensa attività mentale. L' A. però non trascura di porre in evidenza tutti i fattori concomitanti ad accresciuta o diminuita attività mentale che, indipendentemente da questa, possono influenzare il ricambio. Così, nel sonno, al riposo mentale si unisce il riposo muscolare, e si hanno modificazioni del respiro e del circolo, che, di per sè sole, possono modificare gli scambi organici. Per quanto concerne il respiro, il Marro osserva che, in tutti gli stati in cui esso è durevolmente o temporaneamente rallentato od inceppato, aumentano nelle urine i fosfati terrosi: ciò si verifica nel sonno, in cui il respiro si rallenta, ed in individui affetti da lipemania, che pure presentano rallentamento dei moti respiratorii. Anche negli epilettici, dopo l'accesso, che più o meno profondamente modifica i movimenti respiratorii, il RIVANO (58) dimostrò un costante aumento dei fosfati terrosi *).

---

*) Il metodo di determinazione dei fosfati terrosi, fondato sulla separazione loro dagli alcalini mediante precipitazione dei primi con NH^3, fu dimostrato dal CAZENEUVE (Journal de Pharm. et de Chemie, 1879), non privo di

Questi fatti infirmerebbero l' opinione del Mairet, che l' acido fosforico urinario combinato alle terre debba interpretarsi come il prodotto della « riduzione organica » della sostanza nervosa, per effetto della sua attività: infatti, nelle condizioni suaccennate, le facoltà mentali sono invece più o meno completamente inibite od obnubilate.

Il RASPOPOFF (59) in esperienze eseguite, in buone condizioni sperimentali, su 5 giovani, trovò il ricambio del P, per influenza del lavoro intellettuale, in due casi diminuito, in due aumentato, in uno invariato. Lo Stcherback, sperimentando su sè stesso in modo da procurare, per quanto possibile, l'esclusione di ogni altro fattore capace di modificare l'attività degli scambi, osservò che solo con un lavoro intellettuale intenso, tale da provocare anche insonnia, si determina una diminuzione dell'assimilazione dell'N e del P; ed un aumento della eliminazione loro: per il solo Ph però la quantità eliminata supera quella assimilata, in modo che l'organismo ne viene impoverito. Appunto perchè gli scambi del P subiscono modificazioni più cospicue che non quelli dell' N, lo Stcherback ritiene che, almeno in parte, le variazioni stesse sieno fra di loro indipendenti. « A lato di un disturbo generale della nutrizione, il lavoro intellettuale determinerebbe dunque un aumento autonomo del metabolismo del P, testimone, a sua volta, di una trasformazione più accentuata delle sostanze fosforate dell' organismo ».

---

cause d' errore. Dallo studio del Cazeneuve appare chiaramente che l' NH^3, in un miscuglio di fosfati mono e bimetallici non determina una precipitazione completa. Mancando tuttavia la dimostrazione dell' entità dell' errore a cui con tale metodo si va incontro, non è improbabile che, *in ricerche comparative*, il metodo stesso possa dare risultati di sufficiente approssimazione, almeno quando le variazioni dell' acido fosforico combinato alle terre, di fronte a quello legato agli alcali, sieno discretamente elevate.

Il Thorion dimostrò, dopo un periodo di notevole attività intellettuale, un cospicuo aumento del Mg, e sopratutto del Ca, nelle urine. Ammesso dunque che la massima parte dei metalli terrosi esistenti nelle urine vi si trovi legata ad acido fosforico, i risultati del Thorion -- il quale non osservò nessuna variazione dell' acido fosforico totale per influenza del lavoro psichico — tenderebbero a dimostrare che il lavoro stesso modifica invece la ripartizione del P urinario.

Il LIEBERMANN (60) volle studiare l' influenza del coito, considerato come una intensa eccitazione nervosa fisiologica, sul ricambio, ed osservó che, nelle urine del giorno susseguente al coito l'acido fosforico era aumentato del 1100 $^0/_0$! Ma, come giustamente notano Gilbert e Posternak, l' esperienza di Liebermann non appare sicuramente dimostrativa: anzitutto, perchè praticata su di un cavallo, che, per ovvie ragioni, non è certo l'animale più adatto per determinazioni di ricambio; in secondo luogo, mancando l'analisi del contenuto in fosforo delle feci, (importantissima per gli erbivori) non è dimostrato che l' aumento dei fosfati urinari sia da riferire ad una esagerata disassimilazione del P nei tessuti, mentre potrebbe essere dovuto anche ad una modificazione transitoria della reazione dell'urina, per effetto dell'eccitazione nervosa, in modo che l'urina stessa si rendesse atta a tener disciolta una quantità di fosfati terrosi maggiore che non in condizioni normali.

Gilbert e Posternak, finalmente, da due serie accurate di esperienze eseguite su uno di loro, conclusero che il lavoro cerebrale, anche assai prolungato, non dà luogo ad un aumento notevole della eliminazione urinaria di P: e lo stesso dicasi per i rapporti sessuali, che sono invece seguiti da una disassimilazione azotata più intensa, che, nell'uomo normale, può sorpassare la media di gr. 1-1,5.

In riguardo all' influenza di lesioni del sistema nervoso

sul ricambio del P, ricorderò che il MENDEL (61), VANNI e PONS (62), MAGNAN (63), ZUELZER, nell'eccitamento maniaco trovarono diminuita l' eliminazione dell' acido fosforico, che invece aumenterebbe nel periodo susseguente all'eccitamento stesso. Il TURNER (64) trovò invece diminuita l'eliminazione dei fosfati negli stati di eccitamento della paralisi progressiva con esagerata attività psichica. E GILLES DE LA TOURRETTE (64), nell' inversione della formola dei fosfati urinari, pretese di trovare un elemento di primaria importanza per la diagnosi differenziale tra l' isteria — in cui l' inversione si avrebbe — e affezioni organiche del sistema nervoso *).

Il VALENTI (65), in ricerche eseguite sui piccioni, ai quali venivano prodotte lesioni cerebrali più o meno ampie, dimostrò che non esiste vicarietà di funzione fra i due emisferi, agendo essi sinergicamente sul ricambio azotato e fosforato, e che, a regolare il ricambio di P, è necessaria l'integrità assoluta del cervello. Altre ricerche praticate sui cani, permisero poi al Valenti stesso di concludere che non solo il cervello, ma anche il midollo spinale, regolano nell' assoluta loro integrità, il ricambio delle sostanze azotate e fosforate.

***

Si potrà dunque ammettere che una parte del fosforo urinario derivi dal metabolismo dei composti fosforati del cervello?

Il RICHET (66), a questo proposito, così si esprime: « Il peso totale del $P^2 O^5$ del cervello umano può essere valutato a gr. 2,5, quantità affatto trascurabile, in rapporto a quella delle ossa (1000 gr. circa). Se la denutrizione delle ossa fosse altrettanto attiva di quella del cervello, 2 gr. di $P^2 O^5$ uri-

*) Cfr. la nota a pag. 20.

nario rappresenterebbero una eliminazione dalle ossa di grammi 1,996, e dal cervello di soli *4 mmgr.*, quantità quest' ultima affatto trascurabile, perchè basterebbe l' emissione di 4 cc. di urina in più od in meno a modificare del doppio i risultati. Cosicchè, quando pure fosse provata l' accresciuta eliminazione di $P^2 O^5$ per il lavoro psichico o dopo un attacco epilettico, non sembra dimostrato che essa sia da attribuire ad una più attiva combustione dei composti fosforati del cervello ».

Il ragionamento del Richet non è certo inattaccabile. Anzitutto conviene notare — e già ho riferito quanto si ritiene in argomento — non essere affatto dimostrato che il metabolismo dei composti fosforati delle ossa sia altrettanto attivo che nei varii altri organi. Inoltre, la cifra di gr. 2,5, ammessa dal Richet per il contenuto in $P^2 O^5$ del cervello è straordinariamente più bassa di quella portata da altre, pur attendibili, analisi che si posseggono, la media dei risultati delle quali sarebbe di circa *9 gr.* di $P^2 O^5$. Se si ritiene quindi più prossima al vero quest' ultima cifra, in confronto di quella del Richet, nota giustamente il Gley (67) come non esista alcuna impossibilità aprioristica, dipendente dai metodi di determinazione, ad ammettere che parte apprezzabile dei 2-3 gr. di $P^2 O^5$ eliminata giornalmente con le urine provenga dalla disassimilazione cerebrale, cioè dalla decomposizione di sostanze organiche fosforate e, in ispecie, della Lecitina. Ciò ammette anche il Gautier (68), sopratutto per i casi nei quali, in seguito a *surménage* nervoso, si riscontra un aumento di $P^2 O^5$ urinario.

Non posso trattenermi a discutere i risultati che vidi attribuiti — senza, o con insufficiente, citazione della fonte — al Liebreich (69), perchè non riuscii a procurarmi la memoria originale, e non conosco quindi i particolari delle esperienze: accennerò che egli avrebbe constatata la dimi-

nuzione della quantità di lecitina nel cervello, in seguito a fatica nervosa ed a patemi d'animo.

A questi risultati si possono riavvicinare quelli di GUTNIKOV (70), che afferma di aver riscontrata la diminuzione del P cerebrale nelle psicosi accompagnate da processi distruttivi degli elementi nervosi, e l'aumento del P stesso in alcune forme maniacali: fatto quest'ultimo interpretato dal CECONI (71) con l'ipotesi che la massa cerebrale assuma dalla circolazione, a scapito di altri organi, quanto le abbisogna ne' suoi stati di aumentata attività.

Che si determini diminuzione della Lecitina nel cervello dell'idiota e del paralitico e per influenza del dolore; ed aumento della stessa nel *cervello del pazzo* (sic!) viene poi affermato sulla fede di autori non nominati — dall'ERRANI (72) e dai MORSELLI (73).

Non posso però a meno dal rilevare, a proposito dei pretesi risultati di Liebreich, di Gutnikov, ecc. che essi potrebbero assumere un serio valore, nel solo caso che fossero tratti da una amplissima serie di determinazioni, praticate su cervelli di individui normali, nelle più varie condizioni fisiologiche, e di individui affetti da forme diverse di alterazioni nervose o mentali. Infatti anche le mie ricerche, che andrò in seguito esponendo, dimostrano chiaramente l'estrema variabilità individuale del contenuto in P degli organi, anche in condizioni sperimentali di presumibile massima somiglianza (animali di una stessa famiglia, alimentazione, ambiente, ecc.)

A queste orservazioni di ordine generale, sono da aggiungere i risultati delle dirette esperienze del MALERBA (74), le uniche, forse, eseguite in attendibili condizioni sperimentali. Il Malerba determinò la percentuale di fosfatidi nel sangue carotideo, e nel sangue estratto da una giugulare, prima e dopo un intenso stimolo dolorifico: in tali condizioni l'A. non riscontrò nessuna modificazione nel contenuto in composti

fosforati del sangue refluo dal cervello, qualche minuto dopo lo stimolo doloroso. Risultato che il Malerba tende ad interpretare con l' ammettere che i composti fosforati organici del cervello non sieno tanto facilmente decomponibili, quanto da taluni aprioristicamente si ritiene.

L'A. che più recentemente ha tentato di stabilire rapporti di immediata dipendenza fra il contenuto lecitinico e l' attività funzionale del cervello, fu il SERONO (75): le ipotesi e le pretese dimostrazioni del quale, credo valga la pena di discutere brevemente.

Conviene, anzitutto, notare che non è esatto — come il Serono afferma — che il sistema nervoso contenga in quantità assolutamente preponderante di fronte agli altri tessuti, composti fosforati organici. Ho già ricordato che il sistema muscolare ed il fegato sono ricchissimi delle sostanze medesime: le ricerche recentissime del FRANCHINI (76) ad esempio, dànno una percentuale media di Lecitina per il corvello di gr. 2,96, per il fegato di gr. 2,20-2,64. Il dire quindi che « senza esitare si può ritenere che il cervello deve in gran parte la sua funzionalità alle sostanze fosforate organiche che contiene », può essere l' espressione di un fatto dimostrato da altre conoscenze, ma non certo da quelle testè accennate.

Proseguendo, il Serono afferma l' identità del ricambio della cellula nervosa col ricambio delle altre cellule dell' organismo (processi di ossidazione e riduzione, idratazione e disidratazione), in ciò non discostandosi da quanto comunemente si ritiene. « Ora, se la cellula nervosa viene sottoposta ad intenso lavoro, parte della colina che entra nella molecola della Lecitina non può completamente ossidarsi, e viene quindi assorbita dai centri nervosi, su cui agirà come tossico leggero, deprimente, che caratterizza molto bene nella sua azione la fatica nervosa ». Oppostamente a ciò, per una

attiva circolazione cerebrale e conseguente aumento dei processi di ossidazione, si avranno, come primo fenomeno di sdoppiamento della Lecitina, traccie di muscarina: con l'aumentare della quale si ha il delirio, indi intossicazione completa della cellula e successiva depressione: e, poichè anche tali sintomi sembrano simili a quelli della grave fatica nervosa, crede il Serono di interpretare questa, appunto con la formazione di muscarina dalla Lecitina cerebrale.

Finalmente, con deficiente irrorazione sanguigna del cervello, si dovrebbe in esso originare della neurina, che pure esplicherebbe l'azione sua farmacologica.

Le basi sperimentali di queste ipotesi consisterebbero, sopratutto nella possibilità di ottenere *in vitro* dalla sostanza cerebrale o dalla lecitina, sottoposte ad azioni ossidanti o riducenti, muscarina e neurina *).

Indice dell'intensità del metabolismo della lecitina dell'organismo, viene dal Serono considerata la presenza di trimetilamina nelle urine. Fin dal 1899, il SERONO ed il PERCIVAL (77) avevano comunicato che, — con una modificazione al metodo di Hoffmann, fondato sull'azione delle amine sull'ossalato neutro di etile, — si potevano isolare dalle urine umane quantità varie di un corpo, che gli AA. dalla sola analisi di Pl del cloroplatinato corrispondente, ritennero fosse trimetilamina. Questa amina si troverebbe nell'urina di 24 ore in quantità media di gr. 0,3 - 0,5, in una massima

---

*) Ricorderò inoltre che recenti ricerche di HALLIBURTON e MOTT, (Lancet 1901), di DONATH (Z. f. Phys. Chem. 390) e di altri, dimostrarono la presenza di quantità notevoli di colina nel liquido cefalorachidico di individui colpiti da affezioni nervose: a ciò vennero anzi attribuiti gli accessi epilettiformi ed apoplettiformi della demenza paralitica, nonchè i fenomeni convulsivi dell'epilessia essenziale.

Ma, se non il fatto, certo le conseguenze trattene, credo non si possano accogliere prima di nuovi controlli sperimentali.

di circa gr. 2! Il Serono non esita a riferire la trimetilamina delle urine alla scomposizione della lecitina dell'organismo, lecitina di cui si dovrebbero consumare da 4 a 6, 7 grammi al giorno, per produrre la quantità media di trimetilamina rinvenuta da Serono e Percival nelle urine. E i due autori stessi pretendono poi di dimostrare, che quanto abitualmente si dosa come NH^3 dell'urina col metodo di Schlösing non è che trimetilamina.

Come conclusione, il Serono afferma che « lo studio del ricambio della trimetilamina dovrebbe sostituire l'inutile ricombio complessivo (!) che si è praticato fino ad oggi » per riuscire così « a specificare nettamente il metabolismo delle varie funzioni organiche. »

Alcuni anni dopo la comunicazione di Serono e Percival, il De Filippi (78), con altro metodo di determinazione, più conveniente per ricerche quantitative, otteneva dalle urine quantità di trimetilamina straordinariamente inferiori a quelle trovate dai due precedenti autori.

Era a questo punto il problema, quando esso fu ripreso, nel nostro Laboratorio, con ricerche la cui dettagliata esposizione formerà oggetto di una dissertazione di laurea in chimica e farmacia (sig. P. Caccia). Senza anticipare le singole dimostrazioni che saranno date nel lavoro completo, posso tuttavia fin d'ora affermare con tutta sicurezza che — *anche operando su 30-50 litri di urina — le quantità di trimetilamina che si ottengono sono assolutamente trascurabili di fronte a quelle di Serono e Percival.*

Manca ancora poi la dimostrazione diretta di un aumento della trimetilamina nelle urine, in dipendenza ad un aumentato consumo di lecitina, e su di ciò appunto vertono attualmente le nostre ricerche.

Ma, anche se le cifre di Serono e Percival corrispondessero veramente alla realtà, occorre tener conto chè i 4-

7 gr. circa di lecitina che si consumerebbero nelle 24 ore, debbono necessariamente riferirsi all'intero contenuto in lecitina dell'organismo, e non solo a quello del sistema nervoso.

Se il dosaggio dei fosfati minerali dell' urina — le cui oscillazioni fisiologiche quotidiane sono di per sè notevolissime — nè quello della trimetilamina — nella urina delle 24 ore presente in quantità imponderabile — possono dunque dare sicuri indizi dell'aumentata disassimilazione dei composti fosforati del sistema nervoso, si potrà raggiungere questo scopo mediante la determinazione del *Fosforo organico* delle urine?

Dopo parziali precedenti ricerche di altri studiosi, fu il SOTNICHEWSCKY (79) che dimostrò la costante presenza nell'urina di traccie di *acido fosfoglicerico*. LÉPINE e EYMONNET (80), indi il LÉPINE stesso e l' AUBERT (81) studiarono per i primi il comportamento dell' acido glicerofosforico in rapporto all' N dell' urina: ed in seguito tentarono di stabilire le modificazioni a cui l'acido glicerofosforico stesso andrebbe incontro nelle varie condizioni morbose. Ma dei risultati dei suddetti AA. si può senz' altro tacere, quando si pensi che, anzichè su campioni tratti dall' intera urina delle 24 ore, le determinazioni loro venivano praticate su limitate arbitrarie quantità di urina, riportate poi nel calcolo ad un litro. Ricorderò solo che il Lépine ed i suoi collaboratori tendono ad escludere che l'acido fosfoglicerico delle urine possa dare indizi intorno alla disassimilazione delle lecitine, e preferiscono ritenere che esso abbia rapporti col grado delle ossidazioni organiche; analogamente a quanto si ammette per lo zolfo neutro di Salkowski.

Anche i risultati successivamente ottenuti dallo Zuelzer non vanno certo esenti da critiche, essendo anche questo sperimentatore incorso nello stesso errore di Lépine, di non misurare, cioè, l'intera urina delle 24 ore, Un fatto però che

sembra accettabile fra quelli rilevati dallo Zuelzer, e che, ben dimostrato, sarebbe di altissima importanza, è il notevolissimo aumento del P. organico nelle urine emesse dopo la cloronarcosi: aumento che l' A, riferisce all' esagerata disassimilazione dei costituenti della cellula nervosa.

Altre ricerche intorno alla presenza di acido fosfoglicerico nelle urine furono istituite da PASQUALIS (82), da BULOW (83), da MICHELI e SERONO (84). Ma sopratutte importanti, sia per il rigore metodico con che vennero condotte, sia per il numero cospicuo di esperienze, sono quelle del CECONI (85). Le conclusioni a cui il Ceconi perviene, sono, in riassunto, le seguenti: la determinazione del P organico delle urine, nelle condizioni morbose che inducono un difetto di ossigeno nei tessuti, od un maggiore consumo di sostanze ricche in lecitina, non può riuscire di vera utilità né per la diagnosi e prognosi delle malattie, nè, in genere, per lo studio della patologia del ricambio. L' organismo anche malato, si trova sempre nella possibilità di condurre regolarmente a termine l'ossidazione delle sostanze organiche fosforate, qualunque sia la loro provenienza. Di queste, solo una minima parte può sfuggire ai processi di ossidazione, perchè troppo rapidamente trasportata nel rene, e, forse, separatasi dagli elementi cellulari del rene stesso: essa è in rapporto sempre con la quantità delle urine.

Come conclusione delle ricerche che sono venuto esponendo, intorno al metabolismo del P del sistema nervoso, ed a' suoi rapporti con l'attività funzionale del sistema stesso, sembrami valga il riferire le precise e rigorose considerazioni suggerite allo SPECK (86) dalle sue interessanti ricerche intorno al consumo di ossigeno durante il lavoro mentale: « Il risultato finale di tutti questi studî è che l' attività psichica, sul ricambio materiale generale, non ha influenza alcuna. L'opinione che i fenomeni psichici sieno accompagnati

da processi di ossidazione, come nel muscolo attivo, come pure che il lavoro cerebrale sia accompagnato a scambi chimici vivaci, manca di ogni base sperimentale. I processi molecolari del cervello, che starebbero a base di fatti mentali, non sono quindi processi di ossidazione, oppure lo sono in grado così lieve, da non essere accessibili ai metodi di ricerca che attualmente possediamo ».

***

Da quanto fin qui esposi, mi sembra appaia chiaramente come non sia dimostrato che nel sistema nervoso, in confronto agli altri tessuti, il metabolismo dei composti fosforati assuma particolari caratteri di attività.

In riguardo al comportamento del metabolismo stesso negli altri organi, ed alle condizioni capaci di modificarlo, ben limitate sono tuttora le nostre conoscenze.

Ho già ricordate le variazioni nel contenuto in P. organico dei muscoli, osservate come effetto della contrazione, e l'influenza dell'autolisi sulla decomposizione del P stesso, dimostrata dal Satta. Aggiungerò qui che, confrontando i risultati ottenuti dal LUSENA (87) in animali normali con quelli del Franchini, in animali digiuni, sembra che in questi ultimi si verifichi una diminuzione del contenuto lecitinico del fegato; se pure è possibile un serio confronto fra determinazioni eseguite da sperimentatori diversi in diverse condizioni di tempo e di luogo.

Non credo opportuno — dati i limiti e gl' intenti di questo lavoro — di esporre ampiamente la casistica clinica delle modificazioni nell'eliminazione del P: accennerò solo ad alcuni punti di carattere più generale.

Nelle malattie febbrili diminuisce la quantità di $P^2 O^5$ eliminata nelle 24 ore: e, mentre ciò viene generalmente posto in rapporto, con la diminuita assunzione di alimenti,

di recente Rem Picci e Bernasconi (88) dimostrarono che, nei malarici, la minore eliminazione di $P^2 O^5$ nelle urine, durante l'accesso febbrile, è indipendente dalla alimentazione; dopo il ritorno della temperatura alla norma, l' eliminazione dei fosfati va aumentando, in modo che nel periodo di 24 ore la quantità totale rimane pressochè immodificata.

Il Teissier (89) impiegò per la prima volta l' espressione di *Diabete fosfaturico*, per indicare vari stati nei quali, a lato o indipendentemente da altre forme morbose, si può osservare una elevatissima eliminazione quotidiana di fosfati, sopratutto terrosi. Una prima forma di diabete fosfatico sarebbe concomitante a varie sintomatologie nervose, una 2ª a malattie polmonari (sopratutto alla tubercolosi), una 3ª a glicosuria, una 4ª si presenterebbe come forma nosologica autonoma. In taluno di questi tipi di diabete fosfatico, il Teissier riscontrò nelte urine perfino 20-30 gr. di fosfati al giorno! Ciò si avvererebbe sopratutto nel *diabete fosfatico* concomitante a tubercolosi polmonare: e per spiegare tale enorme eliminazione di fosfati, il Teissier suppone che il parenchima polmonare nelle affezioni tubercolari vada progressivamente demineralizzandosi. Ma, osservano giustamente Gilbert e Posternak che, per ammettere l' interpretazione del Teissier, si dovrebbe pensare che i polmoni sieno capaci di perdere, in 24 ore, il triplo dell' acido fosforico totale che essi contengono. Quando pure non si voglia notare che, per quanto una accresciuta eliminazione di $P^2 O^5$ per le urine sia stata rilevata da molti altri osservatori nella tubercolosi polmonare, sovratutto iniziale — nessuno ha mai trovato una quantità di fosfati nelle urine corrispondente alle cifre di Teissier.

Tuttavia — indipendentemente del diabete fosfaturico di Teissier — non è affatto assurdo il supporre che esistano stati morbosi nei quali l'assorbimento dei composti fosfor-

ganici degli alimenti non si compie più secondo la norma; « come se gli organi digestivi, che pure possono ancor elaborare i grassi, gli idrati di carbonio, le albumine, non possano fare altrettanto per questi composti organometallici, sorta di alimenti *più sottili*, la cui funzione è diversa dagli altri, inquantochè essi entrano a far parte dei tessuti, anzichè circolare e decomporsi come sorgente di energia [GIACOSA (90)] ».

Un concetto analogo enuncia anche l'HERTER (91) nel suo *Trattato di Patologia chimica*, ma sopratutto con l'intento di far rilevare che conoscenze sicure e ben accertate in proposito ancora non possediamo.

Nessun rapporto nè col *diabete fosfaturico* nè con gli ipotetici stati morbosi a cui ho or ora accennato, ha la cosidetta *fosfaturia*. La parola poco felice ha ingenerato errori frequenti in riguardo al suo significato. Fosfaturia non significa affatto la presenza nell'urina di una quantità superiore alla media normale di $P^2 O^5$, ma bensì l'emissione di un'urina densa, torbida, lattiginosa, da cui in poco tempo si depone un abbondante sedimento, costituito da fosfati di calcio e magnesio (spesso con piccola quantità di carbonati delle stesse basi). *La reazione dell'urina è neutra od alcalina*, senza che tuttavia si abbia mai scomposizione ammoniacale. In base a ciò la fosfaturia viene interpretata come *l'espressione di un alterato rapporto fra acidi e basi dell'urina, con aumento di queste ultime*: è chiaro che da una urina neutra od alcalina, i fosfati terrosi dovranno precipitare, come appunto si osserva abitualmente negli erbivori.

La fosfaturia è, dunque, come dice il NEUBERG (92), una *alcalinuria* od una *anaciduria*: ed è di necessità indipendente da una maggiore eliminazione *assoluta* di $P^2 O^5$: in quantochè, come MINKOWSKI (33) fece osservare, un aumento di $P^2 O^5$ aumentando l'aciditá urinaria, ostacolerebbe la precipitazione dei fosfati terrosi.

COMPORTAMENTO FARMACOLOGICO DEI COMPOSTI ANORGANICI ED ORGANICI DEL FOSFORO

Prima che fossero noti e ben studiati i composti organici del P, l' importanza farmacologica attribuita ai composti anorganici del metalloide stesso, non era solamente in rapporto con l' azione salina loro o con l'attitudine di alcuni di essi ad agire come alcali: si riteneva invece con sicurezza che i sali anorganici del P fossero capaci di provvedere a riparare le perdite di questo elemento nei vari tessuti dell' organismo.

Nei trattati pubblicati intorno alla metà del secolo scorso, o poco oltre, questo concetto è chiaramente enunciato. Così, ad es., si esprime il CANTANI (94): « I fosfati sono certamente di grandissima importanza per l'economia animale, e ciò, in ispecie per l'acido fosforico che introducono nell' organismo. La maggior parte dei nostri alimenti lo contiene, e con ciò *si provvede a coprire il consumo di P dell' organismo.* L' acido fosforico è necessario a tutte le cellule nella loro prolificazione, e lo è, in ispecie, anche al cervello ed al sistema nervoso....

Il fosfato di calcio rallenta il ricambio materiale, restringe il consumo degli albuminati e l'esportazione del Na Cl: diminuisce quindi la quantità dell' urea e del Cl nelle urine, e diminuisce perfino la quantità di queste in generale, scemando anche l'acqua eliminata.... *Esso si può quindi considerare come uno dei più importanti rimedi della compensazione organica.*

I fosfiti e gl'ipofosfiti, che nell'organismo si trasformano rapidamente in fosfati, non hanno quell' azione particolare, dovuta alla relativamente maggiore quantità di P che, sopratutto da Churchill si è loro attribuita: per cui non sono da preferirsi ai fosfati ».

Salvo parziali eccezioni, gli sperimentatori più moderni non dividono affatto tale modo di vedere. Anzi, già nel 1865, lo Storch (95) aveva osservato che il fosfato sodico somministrato, anche per iniezione, ad animali digiuni, viene per intero eliminato, senza far diminuire le perdite quotidiane di P di questi animali.

Dimostrative esperienze vennero, più di recente, istituite dallo Zadik (96) e da Gilbert e Posternak. Lo Zadik somministrò ad un cane, in un 1° periodo, una alimentazione contenente *gr. 1.01* di P, di cui *0.41* sotto forma anorganica: in tali condizioni, l'animale, non solo potè riparare le proprie perdite di P ma accrebbe le proprie riserve di 0.45 di P. In un 2° periodo — ogni altra condizione rimanendo invariata — la quantità di P somministrata (gr. 1.01) era esclusivamente allo stato di combinazione anorganica: ed in tale periodo, il cane, oltre l' intera quantità di P ingerito, ne eliminò in più gr. 0.65 delle proprie riserve.

Gilbert e Posternak, dopo un periodo di 5 giorni, in cui il bilancio del P erasi chiuso con un *deficit* di *gr. 1.084*, aggiunsero alla dieta *gr. 3,8* di acido fosforico sotto forma di sale bicalcico e monocalcico: in queste condizioni la perdita di P. fu pressochè uguale alla precedente, cioè di *gr. 0.957*.

Gilbert e Posternak concludono dunque sostenendo l'assoluta incapacità dei fosfati minerali a compiere le funzioni fondamentali del P alimentare, donde l' irrazionalità della somministrazione loro allo scopo di sopperire alle perdite di P dell'organismo. Non che gli Autori stessi neghino che i sali anorganici di P sieno *assorbibili*: essi affermano che non sono *assimilabili*, cioè capaci di contribuire alla costituzione dei tessuti, o di riparare le perdite giornaliere di P.

Io non so tuttavia se il problema debba considerarsi definitivamente risolto nel senso testè accennato. Prescin-

dendo, per ora, da alcuni miei risultati sperimentali che riferirò in seguito, ricorderò che alcune esperienze di VOSGIEN e GÈROLINE (97) deporrebbero per la possibilità di una parziale assimilazione dei *fosfati d' ossa*, almeno durante la crescenza, assimilazione pari a circa il 26 % del P somministrato: il GAY, anzi, (in ricerche inedite citate dagli Autori stessi), con fosfati più ricchi di sale tribasico aveva riscontrato una percentuale di oltre il 35 %. Da altre esperienze poi, Vosgien e Géroline sarebbero indotti ad ammettere che i fosfati esercitano una influenza favorevole sullo sviluppo di giovani animali: fatto, però, essi si affrettano a soggiungere, che potrebbe essere illusorio, non essendovi rapporto diretto fra il peso guadagnato e la quantità di fosfati trattenuta dall' organismo.

***

Gli studi farmacologici intorno all' **acido fosfoglicerico** ed a' suoi sali hanno avuta la loro prima origine appunto dal diffuso convincimento della irrazionalità dell'impiego terapeutico dei fosfati minerali.

Invero il Pasqualis che, primo o fra i primi — precedentemente anche al Robin che pure ne vanta, ed a cui se ne attribuisce d'ordinario la priorità — cominciò accuratamente a studiare il comportamento dei glicerofosfati sintetici nell'organismo, partiva nelle sue ricerche dal fatto che i fosfati e gli ipofosfiti di Calcio, insolubili in liquidi neutri ed alcalini, nell'intestino debbono precipitare e quindi rimanervi inassorbiti. Inoltre, anche il Pasqualis esprimeva il dubbio che i fosfati minerali, *corpi così privi di energia chimica*, possano costituire il punto di partenza migliore per la sintesi, nella cellula animale, delle sostanze fosforate organiche: donde l'opportunità di fornire all'organismo, per la ripararazione delle perdite di P cui va incontro, un corpo che rappresentasse

almeno una tappa più avanzata nella sintesi della lecitina ; e che, d' altronde — almeno parzialmente — si libera dalla lecitina stessa degli alimenti nel tubo gastroenterico.

Se le esperienze del Pasqualis dimostrarono che il glicerofosfato di Calcio, introdotto per via gastrica, è facilmente assimilato e passa rapidamente in circolo — come è provato dal ritrovarsene una notevole quantità nel sangue quattro ore dopo l' ingestione — dimostrarono però che anche il *fosfato neutro di Calcio* può passare in circolo, per quanto più tardivamente ed in minore quantità. L'assorbimento del fosfato di Calcio da parte dell' intestino viene dal Pasqualis spiegato con la notevole solubilità del fosfato stesso in presenza di Na Cl.

Un anno più tardi, il Robin (98) pubblicava i risultati di esperienze farmacologiche e terapeutiche sui glicerofosfati. Questo autore — senza avere evidentemente notizia delle precedenti ricerche del Pasqualis — diceva di essersi dato allo studio di queste sostanze, per due ordini di considerazioni. In primo luogo, per l'osservazione della notevole eliminazione di P organico nelle urine dei nevrastenici: il che egli senz' altro attribuiva alla « esagerata denutrizione della lecitina del sistema nervoso » (Tralascio a questo proposito di ripetere le obbiezioni che si possono muovere a tal modo di vedere — tanto più che il Robin nulla dice in riguardo al metodo impiegato per la determinazione del P organico urinario), In secondo luogo, il Robin — ancora sotto l'influenza delle comunicazioni di Brown-Sequard intorno agli estratti testicolari — e poichè il P. in combinazione organica è uno dei principi essenziali degli estratti medesimi, pensava se non fosse appunto il P. organicamente combinato il principio attivo del preparato opoterapico; donde razionalmente, il tentativo di sostituire ad un miscuglio di preparazione incerta, variabile, alterabile un prodotto perfettamente definito.

Le ricerche sul ricambio materiale furono dal Robin istituite in otto individui, di cui 7 affetti da varie malattie croniche, uno in normali condizioni di salute. Le conclusioni che l' A. trae dalle proprie esperienze, si possono così riassumere: la somministrazione ipodermica, o per via orale, di *glicerofosfato di sodio* determina accelerazione degli scambi in genere, sia delle materie organiche che delle anorganiche, probabilmente con una certa predominanza per queste ultime. Gli scambi azotati sono accelerati in ognuna delle loro tappe; i glicerofosfati, cioè, favoriscono la corrente di assimilazione degli albuminoidi e la loro integrazione cellulare: parallelamente, aumentano gli atti della disassimilazione azotata. Poco influenzata è la formazione dell' acido urico: però ne è, per lo più, abbassato il rapporto all' urea. I glicerofosfati agiscono sul ricambio dello zolfo, nel medesimo senso che su quello dell' N; cioè l' aumentano ed accrescono l' ossidazione dei prodotti solforati disintegrati. E poichè, quasi in ogni caso, cresce il rapporto dello S. all' N, ne risulta che gli organi ricchi in S come il fegato, debbono essere sede di una nutrizione più attiva. Aumentato è pure il ricambio del *Na Cl*, e del *Calcio*.

Pure favorendo, molto probabilmente, l'*assimilazione nervosa* del P alimentare, i glicerofosfati moderano la denutrizione del sistema nervoso, agiscono su di questo come mezzo di risparmio, e ne aiutano la ricostituzione, fissandosi quasi *in toto* nell' organismo (almeno alla dose di 0.50 pro die). Questa azione di risparmio è corroborata dalla diminuita disassimilazione del Mg, l' altro minerale dominante nel tessuto nervoso.

Le ricerche del Robin sarebbero del più alto interesse, se alcune evidenti cause di errore non ne rendessero assai dubbi alcuni dei più fondamentali risultati.

Non mi sembra, anzitutto, assolutamente inattacabile la

scelta di individui affetti dalle più diverse malattie, per stabilire il modo *normale* di comportarsi e di agire di un dato farmaco. In secondo luogo, le determinazioni del Robin, che pure pretenderebbero di essere esemplarmente complete, e dalle quali l'A trae conclusioni di assoluta certezza, furono eseguite esclusivamente sulle urine. Ora, non occorre dimostrare come la mancanza dell' esame delle feci, se non infirma del tutto, rende tuttavia assai dubbi molti dei risultati del Robin. Egli stesso si rende conto di questa causa di errore, e se ne scusa, adducendo l' irregolarità delle deiezioni de' suoi infermi, che ne rendeva impossibile un esame metodico. Ma è evidente che, in tali condizioni, l' affermare in modo sicuro (adducendo perfino dei dati numerici che vorrebbero essere assolutamente precisi) che l'organismo è capace di trattenere una certa percentuale del P somministrato, quando non si conosce il contemporaneo comportamento della eliminazione intestinale, è ragionamento che non resiste nemmeno alla critica più superficiale.

I risultati del Robin vennero confermati dal DE STELLA (99), il quale però — come già altri rilevarono — trasse dalle proprie esperienze conclusioni affatto opposte a quelle che le cifre da lui ottenute chiaramente indicavano.

Il De Stella, infatti, asserisce che una parte dei glicerofosfati iniettati, o somministrati per bocca « viene trattenuta come tale nei nostri tessuti, ove, probabilmente, contribuisce alla formazione sintetica delle lecitine e delle nucleine ». Ma, se si esaminano le tabelle annesse al lavoro del De Stella, si rileva che un coniglio, il quale in 9 giorni aveva eliminato *gr. 4.225 di* $P^2 O^5$, dopo aver ricevuto per via ipodermica, nei 9 giorni successivi, *gr. 1.80 di glicerofosfato di sodio (pari a gr. 0.50 di* $P^2 O^5$*)* *), eliminò *gr. 5.455 di*

*) Gilbert e Posternak, non avendo tenuto conto dell' $H^2 O$ di cristallizzazione (1 mol.) del Glicerofosfato sodico, hanno calcolato gr. 1.80 del sale = 0.59 di $P^2 o^5$: e così per gli altri analoghi calcoli successivi.

P^2 O^5, cioè *gr. 0.73* in più dell'intera quantità di P^2 O^5 corrispondente al sale somministrato! Pure disassimilazione di P, anzichè ritenzione, si rileva essersi verificata in tutte le altre esperienze del De Stella, anche quando il farmaco venne somministrato per via orale.

Gilbert e Posternak, rilevata l'erroneitá delle conclusioni del De Stella, ne ripeterono alcune delle esperienze: e constatarono che i glicerofosfati, se sono atti a provocare un aumento nella eliminazione dell' N, *non riescono invece a compensare le ordinarie perdite di P a cui l' organismo è sottoposto.* Cioè, i glicerofosfati, somministrati per bocca, si comporterebbero in modo affatto uguale ai fosfati minerali.

Nel medesimo senso si esprime il BERGMANN (100), riguardo al comportamento dell' acido fosforico iniettato sotto cute: mentre il SANSON (101), ed in seguito il BARDET (102) per i glicerofosfati acidi, e più di recente il TUNNICLIFFE (103) ritengono provato che l' acido fosfoglicerico, aggiunto alla ordinaria alimentazione, viene trattenuto in buona parte nell'organismo.

L'ultimo Autore che, a mia conoscenza, siasi occupato di ricerche farmacologiche intorno ai glicerofosfati, fu il MARFORI (104): il quale stabilì una netta differenza fra il comportamento dell' acido glicerofosforico sintetico a seconda della via di somministrazione. Somministrati per via gastrica, i glicerofosfati vengono, secondo il Marfori, facilmente assorbiti ed assimilati: per via ipodermica sono *completamente* e rapidamente eliminati con le urine. In questo caso anzi si trova sempre nell' urina una quantità di fosfati superiore a quella corrispondente all'acido glicerofosforico iniettato, cioè — come per i fosfati minerali — si avrebbe un maggior consumo delle riserve fosforate dell' organismo: il che, del resto, sarebbe in accordo con l' accresciuta eliminazione di N e di Cl.

In conclusione: per il Marfori, i glicerofosfati iniettati sotto cute esercitano un' azione eccitante dei processi del ricambio materiale; somministrati per bocca, esplicano un' azione dietetica che serve alla nutrizione fosforata dei tessuti. *)

*
* *

Lecitine. — È al DANILEWSKY (105) che si devono le prime ricerche intorno all' attività farmacologica della lecitina. Egli partì dall' osservazione che, poichè l' azione stimolante od organoplastica delle sostanze proteiche dell' alimentazione è assai limitata, è probabile che l' attività bioplastica sia dovuta « alle sostanze organiche nascenti nel bioplasma per le sue proprie forze chimiche »: e, in base a ciò, l'A. stesso suppose che « la quantità di sostanze fosforate organiche nella cellula sia una condizione importantissima per l' energia della crescenza e della moltiplicazione ». Avendo poi già il Selensky, sotto la direzione del D. medesimo, dimostrato che nei cani l' iniezione ipodermica di lecitina provoca un enorme aumento nel numero dei globuli rossi, il D. iniziò le proprie esperienze sulla base del seguente criterio: « il miglioramento della crasi sanguigna, cioè del mezzo interiore — nutritivo e respiratorio — è la condizione più importante per stimolare la crescita del corpo, cioè la moltiplicazione de' suoi elementi morfologici ed il loro sviluppo ». Nelle proprie esperienze, il D. asserì di avere constatato un estremo aumento nell' attività di accrescimento delle piante di crescione e dei girini di rana, sottoposti all'influenza di minime dosi di lecitina: dosi tanto piccole da

---

*) Più recentemente il Marfori ha poi osservato che l'acido fosfoglicerico naturale può fornire all' organismo P assimilabile, anche se somministrato per via ipodermica.

indurre il D. ad escludere che la lecitina agisca come sostanza nutritiva, e, ad ammettere quindi che essa presenti la proprietà di attivare l'assimilazione del cibo, non solo, ma che abbia inoltre un'influenza stimolante diretta sui processi di moltiplicazione cellulare.

Con piccole dosi di lecitina somministrate a giovani cani, il Danilewsky osservò poi un aumento di peso degli animali, che egli attribuì ad « esagerazione dei processi bioplastici morfogeni » : e finalmente constatò una notevole precocità di sviluppo psichico, non spiegabile col solo migliorare della crasi sanguigna, ma che potrebbe interpretarsi solamente con l'ammettere un'azione immediata della lecitina sul cervello in via di sviluppo.

Alle ricerche del Danilewsky, fecero seguito, poco dopo, quelle del SERONO (106), istituite con una lecitina da lui stesso preparata, e che egli afferma assolutamente priva di grassi, di globuline, di fermenti, sostanze tutte la cui presenza comprometterebbe la buona conservazione del prodotto. In 2 cani, il Serono constatò aumentata l'eliminazione dell'N urinario nei giorni in cui si praticavano le iniezioni di lecitina, e per i quattro successivi: lo stesso fatto verificò per i fosfati urinari, l' aumento dei quali non fu però in proporzione del P iniettato e dell' N eliminato: infine notò un costante aumento del peso degli animali in esperienza.

In seguito ai risultati di queste esperienze preliminari, il Serono iniziò lo studio dell'azione terapeutica della lecitina; dei varii ammalati cui essa fu somministrata, l' Autore pubblica, oltre al diario clinico, le modificazioni del peso, dei globuli rossi e dell'emoglobina, dell'urea e dei fosfati urinari. Nei casi studiati, il Serono afferma di avere riscontrata nella lecitina l' attitudine ad esercitare un'influenza regolatrice sul ricambio azotato, accelerandolo, ove si presentava rallentato, diminuendolo quando era troppo attivo. L'aumento del peso

corporeo viene dal Serono interpretato sia come indice di un risparmio da parte dell' organismo, sia dovuto ad una accresciuta assimilazione. Nega però il Serono l' interpretazione del Danilewsky, che cioè il miglioramento generale degli individui sottoposti all'azione della lecitina sia dovuto alla benefica influenza di questa sulla crasi sanguigna: e ciò, perchè egli osservò bensì un aumento di globuli rossi, ma uno scarso e lentissimo aumento dell' emoglobina. Anche il Serono conclude quindi con l'attribuire l'azione della lecitina alla sua attività bioplastica, esplicantesi specialmente negli individui in via di accrescimento.

Alle ricerche del Serono sono però da imputare le stesse cause di errore che ho già rilevate per quelle di Robin sui glicerofosfati. Non essendo stato praticato, cioè, l' esame delle feci, è evidente che nessuna sicura affermazione si può enunciare intorno all' attività degli scambi: per esempio, il fatto della diminuzione della eliminazione urinaria dell' N, osservato in alcuni casi (mentre in altri si rileverebbe il fatto opposto), che il Serono spiega con un'ipotetica attitudine della lecitina a modificare il ricambio azotato nel senso più utile ai singoli organismi, potrebbe avere una attendibile interpretazione solo quando l' esame delle feci escludesse, nel primo caso, un aumento dell' N fecale: poichè, se questo aumento invece sussistesse, è evidente che il bilancio, pur modificato nel suo significato, resterebbe, nelle cifre complessive, identico, prima e dopo la somministrazione di lecitina.

Inoltre, alle ricerche del Serono si può obbiettare — come in parte fu già notato dal WILDIERS (107) — che i cani sui quali egli eseguì le determinazioni di ricambio, erano sottoposti ad un vero e proprio regime di ipernutrizione. Infatti, ad un cane di 10 Kg. il Serono introdusse con gli alimenti *10-11 gr. di N* al giorno, e *6-7 gr.* ad un cane di 5 Kg., pari, rispettivamente a circa *70 e 40 gr.* di albumina.

Ora 70 gr. di albumina *pro die* è la quantità *media* di albumina necessaria, secondo tutti gli Autori, ad un uomo adulto di circa 60 Kg! È ben probabile che, con una simile alimentazione, si possa ottenere un aumento del peso corporeo, anche senza la somministrazione di lecitina!

Le ricerche di Serono, ma particolarmente quelle di Danilewsky, furono sottoposte ad una critica rigorosa ed interessante, se pure, in molti punti, eccessiva, da parte del Wildiers.

Il Wildiers rifece sistematicamente le esperienze di Danilewsky, mettendo anzitutto in rilievo l'insufficienza della tecnica sperimentale da quest'ultimo usata. Riguardo all'influenza della lecitina sullo sviluppo dei girini, il Wildiers dimostrò, con numerose esperienze, che le variazioni individuali di animali viventi in condizioni apparentemente identiche sono assai maggiori che non le variazioni riscontrate fra i girini lecitinizzati ed i testimoni.

Il Wildiers stesso tradusse poi in grafiche le curve di accrescimento dei pulcini e dei cani, secondo le cifre date da Danilewsky, ed osservò che *le curve di accrescimento delle singole serie di animali vengono ripetutamente ad incrociarsi.* Il che significa che, arrestate più presto o più tardi, le esperienze di Danilewsky avrebbero provato il contrario di quanto egli ha affermato: e non si comprende affatto perchè esse sieno state interrotte in un momento piuttosto che in un altro, *quando gli animali erano ancora in pieno periodo di crescita.*

Sarebbe troppo lungo il riferire tutte le altre parti dell'acutissima critica che il Wildiers muove alle ricerche di Danilewsky: mi basti l'affermare che, pur ritenendo eccessivo ed inesatto il negare alla lecitina qualsiasi attitudine ad influenzare lo sviluppo organico e la crasi sanguigna, appare indubbio dal lavoro del Wildiers che i risultati di Danilewsky

(e di Serono) sono ottenuti in condizioni sperimentali sì inesatte ed artificiose da toglier loro qualunque serio valore; per quanto, successivamente, STASSANO e BILLON (108), studiando l' azione della lecitina (come pure dell' acido nucleinico e del metilfosfinato sodico) sulla nutrizione dei conigli, abbiano confermati i risultati di D, mettendo in luce la favorevole influenza sullo sviluppo, dei singoli preparati di P.

***

Le ricerche intorno alla farmacologia della Lecitina andavano frattanto intensificandosi. DESGREZ e ZAKY (109), in seguito ad iniezioni ipodermiche di Lecitina constatarono un aumento della elaborazione azotata con diminuzione dell' acido urico nell' urina, una maggiore fissazione di N nei tessuti, ed un notevole accrescimento del peso corporeo. Questi Autori tendono ad ammettere che la Lecitina, iniettata sotto cute, possa comportarsi come un fermento, permettendo all' animale una più completa utilizzazione delle proprie riserve: come sarebbe provato anche dal fatto della diminuzione dell' acido fosfosico urinario. Ma di questo concetto non si trova più traccia nelle note successive di Desgrez e Zaky, i quali finiscono con l' attribuire alla colina, presente nella molecola della Lecitina « l' influenza ritardante da quest' ultima esercitata sulla eliminazione dell' acido fosforico »: e ciò perchè l' acido fosfoglicerico sarebbe privo di azione sul ricambio del P. Prescindendo dal notare che qnest' ultimo fatto è ben lungi dall' essere concordemente ammesso, debbo far rilevare che, in un' altra comunicazione, gli stessi Autori avevano sostenuto che l' azione della Lecitina non è dovuta ad un *rallentamento della nutrizione;* il che invece ammetterebbero, in riguardo al P, nell' ultima loro nota. Evidentemente questo complesso di contraddizioni non può a meno

di diminuire assai l' importanza delle conclusioni di Desgrez e Zaky.

Le ricerche successive intorno alla influenza della Lecitina sul ricambio materiale misero in luce, quasi concordemente, sopratutto il fatto che questa sostanza è capace di far risparmiare all' organismo una parte dell' N e del P somministratogli con gli alimenti. Così il SELENSKY (110), che studiò il ricambio di un cane sottoposto ad una dieta costituita da bianco d' uovo, amido, strutto e sal da cucina, osservò che, mentre circa 9 gr. di N e 0,200 di $P^2 O^5$ negli alimenti quotidiani, non bastavano a sopperire al consumo, l' aggiunta di una piccola quantità di Lecitina alla dieta stessa ristabiliva il bilancio in condizioni utili per l' organismo.

I lavori successivi di MORISCHAU-BEAUCHAMP (111), di MASSACIU (112), di ILIIN (113) di ZUNTZ (114), di VOLTZ (115), confermarono, nelle linee fondamentali, questo modo di vedere. KRONHEIM e MULLER (115) stabilirono poi che, nei bambini di pochi mesi, le modificazioni prodotte dalla Lecitina sul ricambio del P sono minime: il che si spiegherebbe con la concezione di SIWERTZEFF (117), che ritiene presenti nell' organismo, al momento della nascita, abbondanti riserve di Lecitina, persistenti per i primi 4-5 mesi di vita.

Le ricerche più complete e meglio condotte intorno alla azione delle lecitine sul ricambio materiale sono indubbiamente quelle delle SLOWTZOFF (118), che, in 3 individui sani, determinò il completo bilancio dell' N (totale-ureico-purinico-ammoniacale-creatininico), del P, del Cl, dello Zolfo, del Calcio e del Magnesio, sotto l' influenza della Lecitina.

La ritenzione di N, che anche lo Slowtzoff constatò, è accompagnata dalla diminuzione dell' $H^2 SO^4$ urinario: e, poichè, come è noto, il variare della quantità di quest' ultimo è in rapporto col grado di scomposizione dell'albumina, ciò sembra allo Slowtzoff dimostrare chiaramente che la ri-

tenzione di N dipende sopratutto da una ritenzione di albumina. Il risparmio di albumina è parallelo al risparmio di P ed alla ritenzione di N purinico. Ora, poichè lo Slowtzoff medesimo interpreta il passaggio dell'albumina circolante ad albumina organizzata, come la tendenza della prima a costituire composti fosforati e composti xantinici; la favorevole azione della lecitina sul ricambio, potrebbe venire appunto spiegata, con l'attitudine sua a trattenere nell'organismo una maggior quantità dei composti suddetti presenti nell'alimentazione (oltrechè di albumina), e dalla conseguente accresciuta facilità di passaggio dall' albumina circolante all' albumina organizzata.

È da notare tuttavia che, contro questa ipotesi, sta il fatto che non costantemente la somministrazione di lecitina provoca un risparmio di N. Prescindendo dai risultati del Buchmann (119), perchè ottenuti in individui in condizioni di ricambio presumibilmente anormale, le ricerche di Gilbert e Posternak e di Marfori provano che le iniezioni di lecitina possono dar luogo « ad un aumento relativo ed assoluto nella eliminazione dei prodotti azotati (urea e N totale) ».

Tali differenze di comportamento — oltrechè dovute, forse, a peculiari condizioni dei singoli individui in esperienza — sembrami probabile che sieno determinate dalla differente composizione delle varie lecitine impiegate dagli sperimentatori. Già il Mayer (120) ammise che il significato fisiologico della lecitina in tutto o in parte racemizzata sia diverso da quello della lecitina otticamente attiva: è bene assodato poi che la lipasi scompone solo la lecitina destrogira e non la levogira. Dato quindi che sulle singole lecitine usate a scopo di ricerca fisiologica dai diversi sperimentatori non si hanno, per lo più, dati sufficienti a farne ammettere l' assoluta uguaglianza, non credo assurda la mia ipotesi, e credo anzi che lo studio farmacologico delle varie lecitine meriterebbe di essere sistematicamente intrapreso.

*
* *

Prima di riferire le eventuali differenze nell'azione della lecitina secondo le vie di somministrazione, è necessario riassumere rapidamente quanto si conosce intorno al comportamento della lecitina nel tubo gastrointestinale.

Per quanto riguarda l'influenza del succo gastrico, i pareri sono discordi. Mentre il Bokay (121), infatti, ritiene che la lecitina venga dal succo stesso lentamente scomposta, Stassano e Billon (122), che la sottoposero per 3 ore all'azione di un succo gastrico artificiale, non ne constatarono alcuna modificazione: questa si ebbe solo dopo molte ore, e, secondo gli AA., è dovuta all'influenza degli acidi. Per ciò e per l'assoluta assenza dei prodotti di scissione della lecitina nello stomaco, constatata dallo Slowtzoff (123), sembra probabile che la lecitina introdotta per via orale, arrivi nell'intestino quasi totalmente immodificata.

L'azione della *tripsina* sulla Lecitina, pure affermata dal Bokay, venne negata dallo Slowtzoff, il quale, invece, constatò la liberazione dalla Lecitina dei rispettivi acidi grassi mediante la steapsina. Bergel e Braunstein (121), al contrario sostennero che l'influenza della steapsina sulla Lecitina è debolissima. E Stassano e Billon, negarono la scomposizione della Lecitina per opera del succo pancreatico, anche misto a kinasi: la dimostrazione di questi due ultimi Autori è però dubbia, non essendo stata eseguita la ricerca dei prodotti di scissione.

Se i risultati delle esperienze *in vitro* appaiono tanto discordi, le ricerche *in vivo* provano invece concordemente che la Lecitina viene — almeno in parte — scomposta nell'intestino. Infatti Bergel, Stowtzoff introducendo della Lecitina nell'intestino, vi ritrovarono in seguito i corrispondenti prodotti di scissione: nel crasso poi pare che la Lecitina

possa venire scomposta anche dai microrganismi che ne sono ospiti abituali (Hasebroek) (125).

Non mancano però dei fatti tendenti a provare che la Lecitina possa, anche nell'intestino, essere assimilata indecomposta. Che essa venga assorbita dai linfatici, sembra invero sicuramente assodato: Stassano e Billon, Slowtzoff, Hoppe Seyler dimostrarono la presenza di Lecitina nella linfa del dotto toracico, dopo aver somministrato un cibo ricco di questa sostanza: MUNK e ROSENSTEIN (125) la riscontrarono nella linfa di una fistola sopralombare: altri Autori la rinvennero in casi di chiluria e nel liquido ascitico.

Vero è, che la presenza di Lecitina nella linfa fu interpretata anche, non come la prova dell'assorbimento di Lecitina indecomposta, ma della capacità dell' organismo a sintetizzarla, nelle pareti intestinali, dai rispettivi prodotti di scissione: ma una dimostrazione sicura di ciò, ancora non è stata offerta.

Bergel e Braunstein ammettono però che la Lecitina venga assorbita, non solo dalle vie linfatiche, ma anche dai capillari sanguigni, sopratutto quando trovasi legata all' albumina, in quello stato, cioè, che si ritiene proprio della Lecitina degli ordinari alimenti. Dimostrazione diretta dell' assorbimento per via sanguigna (contestato però dallo Slowtzoff, in base a risultati ottenuti nei conigli) sarebbe il reperto di DROWSDOW (126), che trovò il sangue portale eccezionalmente ricco in Lecitina.

L' assorbimento della Lecitina, somministrata per via ipodermica, secondo DETRE e SELLEI (127) avverrebbe invece essenzialmente per opera dei leucociti, per una leucocitosi, cioè, formantesi nel punto dell' iniezione.

In rapporto alla influenza esercitata sulla Lecitina dai secreti che si versano nell' intestino, quale ho brevemente riassunta, da alcuni, e specie dal Serono, venne negata qual-

siasi attività terapeutica alla Lecitina stessa, somministrata per la via orale. Ma, prescindendo dal fatto ben provato, di un parziale assorbimento di Lecitina indecomposta da parte dell' intestino, esperienze dirette dimostrano che anche per via gastrica, essa può determinare le già descritte modificazioni degli scambi organici. (Gilbert e Posternak): anzi Zaky ritiene dimostrato che quest' ultima via di introduzione é assai più utile ne' suoi effetti che non la via ipodermica.

D' altra parte, anche ammessa una scissione molto notevole della Lecitina nell' intestino, l' acido fosfoglicerico liberatosi è dimostrato che può fornire P assimilabile dall' organismo.

In riguardo alla possibilità di aumentare con la somministrazione di lecitina, la quantità di essa, ed in genere di P, presenti nei vari organi, le nostre conoscenze sono alquanto limitate. Desgrez e Zaky, trovarono il cervello di animali lecitinizzati più ricco in lecitina che non quello di animali di controllo: il che essi interpretarono ammettendo che la aumentata quantità di lecitina corrisponda a quella che l'organismo è messo in grado di risparmiare, quando al consumo quotidiano provveda l' introduzione artificiale. È superfluo aggiungere che quest' ultima ipotesi non ha alcun dato sperimentale che la confermi.

Ricerche ottimamente condotte sono quelle recentissime del Franchini; secondo i risultati del quale, la nutrizione con lecitina aumenta nei conigli il contenuto lecitinico nel fegato e nei muscoli, ma non nel cervello: tale aumento, nel fegato, dura circa 15 giorni dopo cessata la somministrazione.

***

Di molti fatti dimostranti l' importanza biologica dei composti organici di P, ho già fatto menzione in vari punti

del mio lavoro. È opportuno ora notare che — mentre niuno più contesta che l'organismo possa trattenere il P somministratogli sotto forma di lecitina — è ancora interamente in discussione il modo di comportarsi dell' organismo stesso, di fronte al P presente in altri composti organici di cui è ricchissima la nostra alimentazione, cioè le **Nucleine** e le **Pseudonucleine.**

Non esporrò minutamente le esperienze, estremamente contraddittorie nei loro risultati, istituite su tale argomento, non avendo per ora ricerche mie, che mi rendano necessario, per la loro esposizione, il richiamo a studi precedenti. Mi basti accennare al fatto che le ricerche di MARCUSE (128) e dello Zadik sembrano dimostrare che — fra le pseudonucleine — il P della caseina e della vitellina viene assorbito, indi rapidamente eliminato, in modo che l'organismo non ne trattiene che una minima parte.

Fra le nucleine il MARFORI studiò recentemente l'acido nucleinico e la nucleina del lievito di birra, riuscendo a dimostrare che il P di questi due corpi viene completamente assorbito, ma pure *completamente eliminato sotto forma di fosfati.*

Ho accennato a questi risultati, che sono fra i più dimostrativi che si posseggono, perchè — pure non potendosi escludere che fra i composti nucleinici ne esistano altri, meno studiati, atti a fornire P assimilabile all'organismo — sembra ben probabile che, alla sintesi delle nucleine dell' organismo animale, abbiano a provvedere il P necessario altri composti fosforati presenti nell' alimentazione.

A ciò, secondo la ben nota dimostrazione dello Zadik, non potrebbero valere i fosfati minerali: infatti, se ad un animale si somministrano contemporaneamente una sostanza proteica non fosforata e dei fosfati, si rinviene alla eliminazione una quantità di P più alta di quella ingerita.

Se così è veramente, e se anche le nucleine possono difficilmente fornire all'organismo P assimilabile, appare con evidente chiarezza l'estrema importanza che si deve attribuire alla lecitina, come fonte del P necessario all'organismo animale.

Devo però aggiungere che, pochi anni or sono, il Posternak isolava dai semi di molti vegetali quantità notevolissime di una sostanza fosforata organica, la cui costituzione corrisponde a quella dell' *acido anidroossimetilendifosforico*. Le ricerche di Gilbert e Posternak, e le successive del GIACOSA (129) e dello SCOFONE (130) provarono che il P di tale acido è assimilabile in quantità notevoli, anzi che l' acido stesso viene in gran parte assorbito inalterato.

Data quindi la ricchezza in questo principio di vegetali che entrano nella alimentazione abituale degli animali superiori, è ben probabile quanto affermano i succitati autori, che cioè l'acido anidroossimetilendifosforico (o *fitina*) è un composto di fondamentale importanza per la *nutrizione fosforica* dei tessuti.

Fra i varii problemi, di cui nelle pagine precedenti, ho riassunti i punti fondamentali dello svolgimento storico e delle conoscenze attuali, quello di carattere più generale, e la cui risoluzione getterebbe maggior luce sul comportamento farmacologico dei composti fosforati, concerne, a mio credere, il modo secondo cui si modifica il contenuto in P dei varii organi, in particolari condizioni sperimentali, ed in seguito alla somministrazione dei singoli preparati di P.

Se, invero, si riuscisse a studiare l' influenza esercitata da questi ultimi su animali a cui precedentemente si fosse, ad arte, provocata una diminuzione del P normalmente presente nei tessuti; — oltre a determinare, con maggior rigore di quanto fin qui, per lo più, non siasi fatto, *come* e *fino a qual punto* l'organismo possa, compatibilmente con la vita, tollerare l' impoverimento delle proprie riserve di P, — riuscirebbe anche facile il chiarire quale valore reale si debba assegnare alla somministrazione terapeutica di composti fosforati. Si metterebbe, cioè, in più sicura luce, il meccanismo d'azione dei composti stessi: determinando se la loro attività dipende esclusivamente dalla influenza regolatrice sul ricambio materiale in generale, o se sia realmente specifica dell' elemento P e basata sulla possibilità di aumentare le riserve di esso nell'organismo; e se le modificazioni del ri-

cambio, infine, siano da quest' ultimo fatto provocate o ad esso soltanto concomitanti.

I dati forniti dalla determinazione comparativa della quantità di P eliminata prima e dopo la somministrazione de' suoi composti, non danno, dei problemi suaccennati, che una soluzione parziale: poichè essi non ci dicono se il P si depositi indistintamente in tutti i tessuti od elettivamente in alcuni, come riserva utilizzabile dall' organismo.

Se l'azione dei composti fosforati si esplicasse essenzialmente su tessuti che — come è il sangue, in rapporto al ferro — facilmente si prestassero ad indagini chimiche e microscopiche comparative sull'animale vivente, nello studio dell'attitudine loro a fissarsi nell'organismo non si incontrerebbero le enormi difficoltà sperimentali, che di fatto s' incontrano; e che non potrebbero definitivamente venir superate se non con l'estendere le ricerche intorno al contenuto in P degli organi, ad un numero grandissimo di casi, suddivisi in serie, costituite ciascuna da individui, quanto più possibile posti in eguali condizioni sperimentali: di guisa che, per la nota legge statistica dei *grandi numeri,* venissero nei risultati, ad attenuarsi le differenze individuali. Differenze individuali di cui evidentemente non hanno tenuto troppo conto, i facili sostenitori del rapporto di immediata dipendenza fra contenuto in P del cervello e attività intellettuale, e funzioni nervose in genere: poichè mi sembra chiaro che il concetto di un tale rapporto di dipendenza, implichi la più grande variabilità individuale anche nella costituzione chimica del tessuto nervoso.

***

Le mie ricerche sperimentali — che, certo, non possono avere la pretesa di risolvere compiutamente il problema — furono particolarmente dirette alla determinazione del con-

tenuto in P del cervello e del fegato, in varie condizioni sperimentali, nel maggior numero di animali possibile, compatibilmente con la lentezza con cui le singole determinazioni procedono, anche semplificandone alquanto la tecnica, come io ho creduto conveniente di fare.

Inoltre, alle determinazioni del ricambio dell' *N*, del *P*, del *Cl*, eseguite su animali posti in particolari condizioni sperimentali, credetti utile far precedere *per controllo personale*, analoghe determinazioni in animali normali. Di tali ricerche mi asterrò dal riferire quelle che, nei rispettivi risultati, non fanno che confermare cognizioni già note: limitandomi a dar conto di quei fatti, da me constatati, che si scostano da quanto altri sperimentatori abbiano ammesso.

I metodi da me usati nelle determinazioni del ricambio, poco si discostano dai comuni. L' N totale delle urine e delle feci venne determinato col metodo di KJELDAHL. Il P fu dosato volumetricamente con la soluzione titolata di acetato d' uranile, più diluita di quella generalmente impiegata, allo scopo di renderla più sensibile. (1 cm.^{3} di sotuzione = 0.0025 $P^2 O^5$). La distruzione della sostanza organica delle feci venne eseguita col metodo di KELLER *). Il Cl fu dosato col metodo di VOLHARD.

I° ESPERIENZE SUL RICAMBIO MATERIALE

Volli incominciare le mie ricerche, con lo studio dell' azione esercitata sul ricambio dell' *N*, del *P*, del *Cl* dall' **ipofosfito sodico,** intorno al quale mancano ricerche esaurienti in proposito, per quanto essosia stato uno dei composti minerali del P più largamente usati in terapia.

---

*) Il metodo di KELLER (*Zeitscr. f. Physiol. Chemie.* Vol. 29) consiste nel far agire successivamente sulla sostanza in esame, in un palloncino da ossidazione, $H NO^3$ fumante, $H^2 SO^4$, e $NH^4 NO^3$: il liquido limpido che si ottiene, si alcalinizza con NH^3, indi lievemente si acidifica con HNO^3; su di esso, con i metodi consueti, si pratica poi la determinazione del P (ponderale o volumetrica).

Iª ESPERIENZA — **CANE MASCHIO** — **Iniezioni di ipofosfito sodico.**

DATA	Peso dell'animale Kg.	URINE Quantità in 48 ore cc.	Reazione	Peso specifico	N totale	Ph tot. (in P^2O^5)	Cl (in Na Cl)	FECI Peso (48 ore) gr.	Peso allo stato secco	N totale	Ph tot. (in P^2O^5)	*Osservazioni*
4-5 dic.	11.900	600	neutra	1021	8.228	1.347	3.52	93	18.7	0.89	0.25	Dieta: gr. 500 pane cc. 350 H^2O.
6-7 »	—	550	acida	1028	8.213	1.860	3.23	176	34.2	1.17	0.154	
8-9 »	11.860	575	»	1026	8.219	1.80	3.21	161	30.3	1.22	0.32	
10-11 »	—	530	»	1032	**10.536**	**1.820**	3.20	164	32.7	1.69	0.611	11. Iniez. ipodermiche 1 gr. Ipofosfito sodico = 0.669 P^2O^5.
12-13 »	11.830	530	»	1030	**9 40**	**1 522**	**4.05**	208	55.2	2.31	0.45	12-13. Iniez. 2 gr. *pro die* idem = 2.676 P^2O^5 (in totale).
14-15 »	—	570	»	1027	**9 519**	**1.56**	—	109	24.7	1.14	0.172	Sospese le iniezioni.
16-17 »	11.840	570	»	1025	—	1.649	—	145	30	—	0.22	
18-19 »	—	305	»	1033	—	**1.455**	—	170	36.5	—	0.80	18. Iniez. 2 gr. ipofosf. = 1.338 P^2O^5 (in totale).

Questa esperienza — oltre a dimostrare un discreto aumento nella eliminazione dell'*N* e del *Cl* in seguito alle iniezioni di *ipofosfito sodico* — fa rilevare il fatto inatteso che, all' iniezione stessa, non susseguе un aumento nella eliminazione di P^2O^5 corrispondente alla quantità somministrata, ma piuttosto una diminuzione senza apprezzabili modificazioni del P delle feci.

Il risultato, contrario alle mie stesse previsioni, mi indusse a ripetere l'esperienza: i fatti osservati furono sempre concordi coi suaccennati, come si rileva dalla Tavola seguente:

IIª ESPERIENZA — **CANE FEMMINA** — **Ipofosfito sodico.**

DATA	Peso dell'animale kg.	URINE Quantità cc.	Reazione	Peso specif.	Ph totale (in P^2O^5)	FECI Peso	Peso allo stato secco	Ph totale (in P^2O^5)	*Osservazioni*
2-3 genn.	5	156	acida	1052	1.28	48	10.6	0.091	Dieta: 200 gr. pane, 200 cc. acqua.
4-5 »	—	171	»	1043	1.14	52	11.4	0.110	
6-7 »	5.050	325	»	1042	**1 070**	84.5	19.3	0.090	6-7. Si somministrano per via *gastrica* 2 gr. *pro die* di ipofosfito sodico = 2.676 P^2O^5 (in totale).
8-9 »	5.030	228	»	1040	**1 042**	101.4	24.6	0.092	8-9. Iniez. ipodermica 2 grammi *pro die* idem.
10-11 »	—	234	»	1041	1.051	81.3	20.2	0.098	

Questa esperienza — ed altre due analoghe che, per brevità, mi astengo dal riferire confermano evidentemente che l' organismo è capace di trattenere il P, somministrato, sotto forma di ipofosfito sodico, sia per via gastrica, sia per via ipodermica: sembra anzi che, sotto l' azione dell' ipofosfito, diminuisca lievemente anche l' eliminazione del P delle riserve dell' organismo.

Le osservazioni che negano ai sali anorganici di P l'attitudine ad essere assimilati, vennero pressochè tutte praticate mediante la somministrazione di fosfati; in esperienze di controllo che io volli eseguire anche con questi ultimi sali, ebbi occasione di rilevare alcuni fatti che mi sembrano degni di uno studio più approfondito: ma, essendosi essi presentati alla mia osservazione quando già il lavoro era in massima parte redatto, mi devo limitare per ora a darne un brevissimo accenno.

Nel praticare l'iniezione di *fosfato sodico* ad un cane, forse per accidentale lesione di qualche ramo nervoso, si determinò una intensissima reazione dolorosa che si prolungò per parecchie ore. Orbene, nelle 24 ore successive si constatò una diminuizione di P^2 o^5 urinario, dalla media precedente di, *0.700*, fino a *0 231*, nonostante la somministrazione di 0.837 P^2 o^5 = 4 gr. di fosfato sodico; nonchè una diminuizione della quantità delle urine, fino a circa $^1/_8$ della quantità ordinaria. Nelle susseguenti 24 ore, la quantità delle urine e del P. eliminato si portò a cifre anche più basse delle precedenti.

Una nuova iniezione di Fosfato sodico, praticata dopo 3 giorni dalla prima e perfettamente tollerata dall'animale, senza alcuna reazione dolorosa, fu seguita, invece, (oltrechè dal ritorno del volume dell'urina alla media normale) dalla eliminazione quasi completa — in 48 ore — del P^2 o^5 iniettato.

Finalmente in seguito alla somministrazione di ipofosfito sodico allo stesso cane, la corrispondente quantità di P. venne interamente trattenuta, come negli animali delle esperienze precedenti.

Da una sola esperienza, per quanto dimostrativa, non è certo facile il trarre conclusioni attendibili. Non è forse assurdo il supporre che l'intenso stimolo doloroso abbia pro-

vocato un'azione inibitoria tale da modificare il comportamento della secrezione urinaria, ed, in ispecie, della eliminazione del P. Questa ipotesi, che qui devo limitarmi a enunciare, mi sembra meritevole di essere sottoposta ad un più ampio controllo sperimentale.

Quanto poi al diverso comportamento fra i fosfati e gli ipofosfiti non so quale ne potrebbe essere la più plausibile interpretazione.

Mi basti, per ora, avere messo in evidenza il fatto, quale, dalle mie esperienze, appare assolutamente sicuro e costante.

*
* *

Ho già ripetutamente accennato all' importanza che offrirebbe lo studio farmacologico dei composti fosforati, su animali di questi ultimi impoveriti.

Non furono pochi i tentativi da me fatti per provocare la diminuzione delle riserve di P. dell' organismo, senza alterare qualitativamente e quantitativamente il tipo normale di regime alimentare.

Dopo numerose determinazioni di N. e di P. di miscugli varii di sostanze nutritive, mi parve che potesse corrispondere relativamente bene allo scopo prefissomi un vitto così costituito: albume d'uovo, *gr. 20* - burro di margarina *gr. 15.* - glucosio *gr. 10* - Patate *gr. 25.* - NaCl, *gr. 2;* Questo miscuglio conteneva da *0.640* a *0.700* di N.: e *0.062* - *0.08* di P. totale.

Esso venne somministrato a tre cagnolini di uno stessa

---

*) Quando iniziai queste ricerche, non mi era noto il lavoro di *Selenski*, il quale pure usò di un miscuglio alimentare analogo a quello da me scelto; lo scopo e la metodica delle mie esperienze, in confronto a quelle di Selenski sono però alquanto diversl.

figliata, di due mesi di vita; mentre un quarto cucciolo, pure della figliata medesima, venne tenuto ad una dieta costituita da *pane gr. 75 - patate gr. 25 - margarina gr. 7,* dieta all'incirca di pari valore comburente della prima, ma di più elevato contenuto di *N* (= 0.900 - 1.050) e di P (P = 0.335 - 0.436).

È opportuno notare che in esperienze, come quelle che sto descrivendo, eseguite su giovani animali in pieno periodo di sviluppo, è pressochè impossibile di stabilire la dieta sufficiente a mantenere gli scambi loro in costante equilibrio: tanto più che l'indice del peso del corpo, importantissimo nelle ricerche di ricambio istituite in animali a completo sviluppo, non può avere nel nostro caso che un valore limitatissimo.

Tuttavia, se si tien conto dell'attitudine dell'organismo a mettersi in equilibrio di N, anche con razioni alimentari notevolmente più povere di principii azotati di quanto non sarebbe necessario per una nutrizione normale, (in rapporto al peso, all'età, alla potenzialità di sviluppo, ecc. del caso singolo): e, d'altro lato, se si consideri che i due tipi di alimentazione da me usati differiscono sopratutto per una cifra molto elevata nel contenuto rispettivo in P; mi sembra che non si possa a meno dal ritenere che la sintomatologia presentata dagli animali tenuti alla dieta speciale, sia almeno in parte, da attribuire alla scarsa quantità di P della dieta medesima.

Mentre il cane testimone, dopo 50 giorni di permanenza in gabbia non era diminuito che di 280 gr. gli altri 3 animali in 28-30-40 giorni diminuirono rispettivamente di 665 gr.-620 gr.-400 gr. Ma, prescindendo, per le ragioni già esposte, da questi dati che potrebbero essere attribuiti alla diversa ricchezza in N dei due tipi di alimenti, ricorderò invece che i 3 cani tenuti a dieta povera di P, dopo un periodo di 20-

27 giorni dall'inizio della dieta stessa, cominciarono a presentare fenomeni di progrediente astenia generale, con incapacità alla stazione eretta, e torpore psichico evidentissimo: sintomi tutti che andarono rapidamente aggravandosi, fino ad aversi la morte dopo 29-32-40 giorni dal principio dell'esperienza, e 10-15 giorni circa dal primo inizio dei sintomi suddescritti. Il cane testimone non offrì mai all'osservazione alcun fenomeno anologo: e morì dopo 50 giorni di permanenza in gabbia, dopo avere, solo negli ultimi 2 giorni, rifiutato il cibo e presentato sintomi di gostroenterite (vomito-diarrea).

Di ciascuno dei 4 animali vennero determinati: N, P, Cl delle urine; N e P delle feci, a periodi varii di tempo, in modo da aversi un quadro generale del comportamento dei principii stessi nell'organismo, durante l'intero periodo sperimentale *). Fui costretto a ciò, perchè, essendo necessario di tenere contemporaneamente i 4 animali in esperienza, per avere i dati comparativi ad ugual periodo di sviluppo di ciascuno, non mi poteva riuscir possibile di stabilire per ogni animale un bilancio completo, con determinazioni quotidiane, per tutta la durata dell'esperienza.

Dei 3 cani tenuti a dieta speciale, il 1° venne lasciato senza alcuna somministrazione di farmaci, il 2° morì dopo la 1ª iniezione di Lecitina, al 3° furono iniettati in 7 giorni 16 gr. di Lecitina.

---

*) Ho anche eseguite determinazioni di N precipitabile con la soluzione di Pfaundler, che non condussi fino al termine di tutte le esperienze perchè i risultati ottenuti non mi parvero presentare un interesse molto notevole.

Invece mi propongo di riprendere altre ricerche intorno al comportamento dello Zolfo neutro che, dai risultati finora da me avuti, mi sembra meriti uno studio più approfondito.

III^a ESPERIENZA — **CANE CUCCIOLO *A*** — **Controllo a dieta normale**

DATA	Peso dell' animale	URINE						FECI				Osservazioni
		Quantità cc.	Reazione	Peso specif.	N totale	Ph totale (in P^2O^5)	Cl (in Na Cl)	Peso	Peso residuo secco	N	P totale	
- 3 nov.	1900	72	alcalina	1020	0.67	0.068	1.88	38.2	9.7	0.39	0.035	Dieta: pane gr. 75 - potate gr. 25 - margarina gr. 7 - acqua gr. 150.
-11 »	1665	35	»	1022	0 666	0.134	1.82	126.7	32.1	1.10	0.374	
-25 »	1655	—	—	—	—	—	—	-	—	--	—	
- 5 dic.	1620	132	»	1013	0.821	0.099	1.117	124.5	31.4	0.98	0.080	
- 9 »	1620	130	»	1015	0.820	0.105	1.27	90.—	22.6	0.92	0.071	Al 12 dicembre, dopo 40 giorni dall' inizio dell' esperienza, e 50 giorni di permanenza in gabbia, il cane muore. Solo nei due giorni precedenti aveva rifiutato il cibo e presentato sintomi di gastroenterite.

Come appare dalla suesposta esperienza, la dieta da me somministrata come normale non diede luogo nessuna modificazione apprezzabile nel ricambio del P e del' Cl: si osservò, invece, sul finire del periodo erimentale, un aumento della disassimilazione azotata.

III^a ESPERIENZA — **CANE CUCCIOLO *B*** — **A dieta speciale (senza farmaci).**

DATA	Peso dellianimale	URINE						FECI				Osservazioni
		Quantità cc.	Reazione	Peso specif.	N totale	Ph totale (in P^2O^5)	Cl (in Na Cl)	Peso	Peso residuo secco	N	P (in P^2O^5)	
- nov.	2465	—	—	—	—	—	–	—	—	—	–	
-4 »	–	175	alcalina	1027	0.675	0.275	2.67	11.2	2.6	0.147	0.037	
- »	2000	—	»	—	—	—	—.	—	—	–	—	Feci non emesse.
-18 »	1935	105	»	1024	0.800	0.265	2.92	—	—	—	—	
-28 »	1870	83	»	1039	1.349	0.289	2.90	12.6	3.1	0.120	0.041	
-30 nov.	1800	88	«	1027	1.290	0.290	2.94	13.3	4.4	0.131	0.055	Al 1° dicembre l'animale muore, dopo circa giorni 15 dal principio dei sintomi descritti nel testo.

L' esperienza dimostra che la dieta povera di Ph non provoca nessuna notevole modificazione nel ri-mbio del Ph e del Cl. La quantità quotidiana di Ph eliminata è però alquanto superiore a quella elimi-ata dal cane a dieta normale.

È poi evidentissimo l' aumento di circa il doppio, dal principio alla fine dell' esperienza, nella elimi-azione di N.

III[a] ESPERIENZA — CANE CUCCIOLO *C* — A dieta speciale e con iniezioni di Lecitina.

DATA	Peso dell' animale	URINE						FECI				Osservazioni
		Quantità	Reazione	Peso specif.	N totale	Ph totale (in P^2O^5)	Cl (in Na Cl)	Peso	Peso residuo secco	N	P (in P^2O^5)	
1- nov.	2300	—	–	—	–	—	—		—	–	—	3 dic. - iniez. 1 gr. Lecit. = 0.095 P^2O^5. L'animale muore nel pomeriggio del 4 dicembre, dopo 12 giorni circa dal principio dei sintomi descritti nel testo.
4-5 »	—	170	alcalina	1027	1.44	0.340	2.48	6.8	1.75	0.091	0.025	
12- »	1900	—	–	—		—	—	—	—	—	–	
18-19 »	1785	127	alcalina	1024	1.27	0.253	3.22	21.4	5.2	0.280	0.065	
28-29 »	1700	75	»	1030	1.72	0.240	1.128	20.1	4.6	0.202	0.036	
2-3 dic.	1680	108	»	1047	**1 499**	**0.296**	**2.134**	22.3	5.6	0.205	0.041	

In questa esperienza l' eliminazione del *Cl* diminuì notevolmente verso la fine del periodo sperimentale: anche quella del Ph mostrò una progressiva tendenza a diminuire: si rialzò alquanto dopo l' unica iniezione di Lecitina che si potè praticare, pur venendo trattenuta dall' organismo circa una metà del P somministrat . L' eliminazione dell' N, che verso la fine dell' esperienza erasi alquanto elevata, ridiscese, dopo l' iniezione di Lecitina, a poco più delle cifre normali.

III[a] ESPERIENZA — CANE CUCCIOLO *D* — Dieta speciale - Iniezioni lecitina.

2-3 nov.	1730	230	alcalina	1022	1.37	0.241	3.57	11.5	2.8	0.19	0.045	
12- »	1450	—	—	—	—	–		—	—	—	—	
19- »	1430	—	—	—	—	—	-	—	—	—	—	
27- »	1400	—	—		—		-	—	—	—	—	
29-30 »	1400	80	»	1032	0.842	0.119	1.824	22.4	5.5	0.287	0.027	29 - comincia solo ora a presentare i sintomi di astenia.
1-2 dic.	—	85	»	1031	0.844	0.124	1.902	25.1	5.9	0.241	0.031	3 - comincia a presentare i sintomi di indebolimento generale.
3-4 »	1410	87	»	1035	**0.998**	**0.169**	–	23.3	5.7	0.289	**0.063**	4 - Iniezione 1 gr. Lecit. Merck = 0.092 P^2O^5.
5-6 »	1400	130	»	1035	**1.31**	**0.259**	**2.751**	9.9	2.4	0.132	0.031	5-6 - iniez. 1 gr. id. pro die.
7-8 »	1370	60	»	1030	**0.890**	**0.119**	—	14.1	3.5	0.186	0.044	7-8 - iniez. 1 gr. e 2 gr. id.
11-12 »	1330	68	»	1046	**1.222**	**0.251**	1.631	12.2	3.1	0.288	0.034	Nei giorni 9-10-11 si iniettano ancora altri 7 gr. di lecitina. Per tutta la durata dell' esp. si somministrarono 16 gr. di Lecit. = 1.478 P^2O^5. Il cane muore il 13 dicembre.

L' eliminazione di N — che, a differenza delle precedenti esperienze — aveva mostrato una lieve diminuzione assoluta, presentò un evidente e costante aumento dopo le iniezioni di Lecitina. L' eliminazione del P — diminuita dal principio dell' esperienza — subì quasi costantemente, in corrispondenza alle iniezioni di Lecitina, un notevole aumento: il P non eliminato fu tuttavia in proporzione di circa $4/_5$ di quello somministrato. Il Cl urinario (pure diminuito dopo i primi giorni) presentò, dopo le prime iniezioni di Lecitina, un cospicuo aumento.

***

Date le difficoltà dei precedenti tentativi per impoverire l'organismo di P, e la mancanza di criteri assoluti per giudicare dei risultati conseguiti, volli indagare se fosse possibile giungere per altra via al medesimo scopo.

Il BOCK (131) rese noto, recentissimamente, che la *Teofillina* presenta la proprietà di provocare, assieme all'aumento della diuresi, un aumento notevolissimo della eliminazione del P. Altre sostanze (zuccheri, sali) possono provocare un fenomeno analogo: ma, mentre con esse l'accresciuta eliminazione di P è transitoria, e seguita da un periodo di corrispondente diminuzione, in modo che nell' urina di circa 2 ore, la quantità totale di P^2O^5 non è sensibilmente modificata; la teofillina provocherebbe un aumento del P^2O^5 urinario assai più duraturo e non seguito da diminuzione compensatoria.

Questi dati mi indussero a tentare di utilizzare la teofillina, per provocare l' impoverimento delle riserve di P dell' organismo — dopo avere determinato se, nell' *urina delle 24 ore* susseguenti a singole o ripetute iniezioni della teofillina stessa, si riscontrasse un aumento assoluto di P.

Riporto due di tali esperienze preliminari:

1ª Esperienza - Cane m. (a dieta costante da 8 giorni).

DATA	Volume delle urine	P^2O^5 tot.	P^2O^5 delle feci	*Osservazioni*
24-I	48 cc.	0.285	0.021	
25-I	85 cc.	0.534	0.040	
26-I	140 cc.	0.621	0.046	26 - iniez. ipod. 0.30 teocina in 30 H^2O.
27-I	200 cc.	0.538	0.035	27 {ore 9 - in. id. 0.30 teocina in 30 H^2O. ore 17 - idem.
				Il cane vomita parte del cibo somministratogli: al mattino del 28 rifiuta il cibo. Al 29 è completamente ristabilito.
30-I	180 cc.	0.536	0.029	30 - in. 0.40 teoc. in 40 H^2O (in 2 volte).

2ª Esperienza - Coniglio (gr. 1700).

DATA	Volume delle urine	P^2O^5 tot.	P^2O^5 delle feci	*Osservazioni*
25-1	177 cc.	0.397	0.210	25-26 iniez. ipod. di 20 cc. soluzione Na Cl 0.8 % *pro die*.
26-1	236 cc.	0.518	0.280	
27-1	227 cc.	0.424	0.295	27 - iniez. 0.20 di teocina in 20 di H^2O.
28-1	231 cc.	0.414	0.288	28 - in. 0.30 teoc. in 30 H^2O (in 2 volte).
				Al mattino del 29 si trova il coniglio morto.

Altre 4 esperienza, di cui 3 su conigli, 1 su di un cane, diedero risultati analoghi a quelli rilevabili dalle tabelle su esposte. Le mie ricerche dimostrano, cioè, che — ammessa l'aumentata eliminazione di P^2o^5 per azione della teocina nelle prime ore dopo la somministrazione — questo fenomeno deve evidentemente essere seguito, nelle ore successive, dal fenomeno inverso: cosicchè nelle 24 ore la quantità di P^2o^5 eliminata rimane invariata.

***

Visti questi risultati negativi, per lo scopo che mi proponevo di raggiungere, stabilii un' ultima serie di ricerche sul ricambio, riducendo la dieta complessiva, per renderla insufficiente a mantenere l' equilibrio degli scambi. In tali condizioni è certo che all'organismo viene somministrata una quantità totale di P insufficiente a ripararne le perdite: ma tenendo conto della concomitante insufficienza di tutti gli altri principi immediati, necessari ad una alimentazione completa, considerai queste nuove ricerche solamente come lo studio delle variazioni indotte da alcuni composti fosforati in condizioni di alterato ricambio organico.

Anche queste esperienze furono eseguite su *tre cuccioli*, di una stessa figliata, di mesi 4 *). Le determinazioni di ricambio furono istituite però solo su due di questi animali, perchè al terzo, dopo pochi giorni di gabbia, cominciò una profusa diarrea, che impediva di poter raccogliere convenientemente le feci e le urine: questo terzo cucciolo servì poi, come controllo, per la determinazione del P del cervello.

---

*) Alla stessa figliata appartenevano due altri cuccioli, sui quali mi proponevo di studiare comparativamente l' azione della lecitina per via gastrica e l'azione di un sale anorganico di P, nelle condizioni sperimentali suddescritte. Ma i due animali morirono prima che avessi potuto iniziare le determinazioni.

IVª ESPERIENZA — CANE CUCCIOLO I°.

DATA	Peso dell' animale	URINE					FECI				Osservazioni
		Quantità	Reazione	Peso specif.	N totale	Ph totale (in $P^2 O^5$)	Peso	Peso residuo secco	N	P (in $P^2 O^5$)	
4- febb.	2550	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Dieta iniziale — 100 gr. pane - 100 cc. acqua.
1-23-25 »	2270 2260		—	—	—	—	-	—	—	-	
6- »	2260	73	acida	1024	0.834	0.247	31.2	7.52	0.184	0.051	
7- »	—	18	»	1031	0.432	0.078					
8- »	—	31	»	1028	0.490	0.102	—	—	—	—	Feci non emesse.
1- mar.	2200	7	»	1031	0.168	0 056	9.3	2.40	0.082	0.029	1 marzo - Si riduce la dieta a gr. 25 di pane e 50 di acqua.
2- »	—	33	»	1027	0.397	0.182	—	—	—	—	Feci non emesse.
3- »	2120	8	»	1029	0.331	0.097	13.1	3.7	0.091	0.036	3 - Iniezione 2 gr. Lecit. Merck = 0.184 $P^2 O^5$.
4- »	2100	11	»	1029	0.591	0.176	7.2	2.1	0.037	0.029	4 - id. id.
5- »	2070	17	»	1031	0 952	0.235	—	—	—	—	5 - Iniezione 3 gr. Lecit. = 0.276 $P^2 O^5$. Feci non emesse.
6- »	2040	18	»	1030	0.818	0 154	—	—	—	—	6 - Sospese le iniezioni. 7 mattina - Si trova il cane morto. Lecit. somministrata = gr. 7 = 0.645 $P^2 O^5$.

Si osserva che, alla riduzione della dieta, corrisponde nel primo giorno una diminuzione nella eliminazione dell' N e del P: la quantità dell' N tende però tosto a risalire alle cifre precedenti; quella del P a superarle.

La somministrazione per via ipodermica della Lecitina determina un graduale notevole aumento nella eliminazione dell' N. L' eliminazione del P subisce invece continue oscillazioni: il P corrispondente alla quantità di Lecitina iniettata, viene eliminato nella proporzione di circa metà del somministrato.

DATA	Peso dell'animale	URINE Quantità	Reazione	Peso specif.	N totale	Ph totale (in $P^2 O^5$)	FECI Peso	Peso residuo secco	N	P (in $P^2 O^5$)	Osservazioni
14- febb.	2755	—	—	—	—	—	—	-	—	—	Dieta iniziale — 100 gr. di pane, 100 cc. acqua.
21-23-25 »	2490 2475	—	—	—	—	—	-	—	-	—	
26- »	2475	31	acida	1030	0.811	0.195	23.2	5.75	0.13	0.116	
27- »	—	35	»	1029	0.792	0.200					
28- »	—	28	»	1027	0.448	0.217	8.2	1.85	0.16	0.064	28 - Si riduce la dieta a 25 *gr. di pane* e 50 cc. di acqua.
1- mar.	2333	17	»	1022	0.438	0.186	-	—	—	—	Feci non emesse.
2- »	—	23	»	1023	**0.212**	**0.424**					2 - Iniez. 2 gr. Glicerofosfato sodico in 10 di acqua = 0.6068 $P^2 O^5$.
3- »	2300	43	»	1022	**0.645**	**0.793**	18.4	4.3	0.248	0.081	3 - Idem — 4 gr. idem 1.2136 $P^2 O^5$.
4- »	2270	32	»	1024	**0.534**	**0.742**					4 - Idem.
5- »	—	14	»	1024	0.543	0.220	—	—	—	—	Sospese le iniezioni.
6- »	—	17	»	1021	0.629	0.160					Feci non emesse.
7- »	2100	26	»	1023	0.601	**0.486**	13.2	3	0.156	0.037	7 - 6 gr. Glicerofosfato per bocca (1.8204 $P^2 O^5$).
8- »	—	42	»	1021	**1.32**	**0.406**	10.4	2.7	0.21	0.021	8 - Id. id. 9 - Muore.

La diminuzione della eliminazione di N, in seguito alla riduzione della dieta, è meno pronta che nella prima esperienza, ma si fa poi ugualmente manifesta. La somministrazione — tanto ipodermica quanto orale di *Glicerofosfato sodico* aumenta (dopo una forte diminuzione nel primo giorno dell' iniezione) l' eliminazione di N. L' eliminazione urinaria del P viene pure aumentata; in grado molto maggiore però in seguito alla somministrazione ipodermica, che non a quella per via orale. In rapporto alla quantità di P somministrato, si nota che, nel primo caso, ne viene eliminato circa una metà, nel secondo caso solo un sesto.

A controllo di quest' ultimo fatto eseguii l' esperienza seguente:

V^a ESPERIENZA — CANE MASCHIO — Glicerofosfato sodico per via gastrica.

DATA	Peso dell'animale Kg.	URINE Quantità in 48 ore cc.	Reazione	Peso specifico	N totale	Ph tot. (in $P^2 O^5$)	Cl (in Na Cl)	FECI Peso (48 ore) gr.	Peso allo stato secco	N	Ph tot. (in $P^2 O^5$)	Osservazioni
13-14 gen.	4	198	neutra	1035	4.102	0.839	2.794	57.6	14.4	0.638	0.197	In equilibrio d'N alla dieta di gr. 200 pane e 200 cc. di $H^2 O$.
15-16 »	—	260	»	1032	3.840	1.167	2.079	58.6	14.5	0.801	0.048	
17-18 »	4	328	»	1027	**4.395**	**1.718**	2.700	31.2	6.4	0.363	0.023	17-18 - Si somministrano *per bocca* 2 *gr. di Glicerofosfato sodico pro die* (in 20 $H^2 O$) = 1.2136 $P^2 O^5$.
19-20 »	—	—	—	—	—	**1.870**	—	60.1	15.2	—	0.072	19-20 - Si somministrano *per bocca gr. 4 idem pro die* = 2.4272 $P^2 O^5$.

In questa esperienza il P eliminato corrispose a poco meno della metà di quello somministrato sotto forma di glicerofosfato: si hanno cioè rapporti pressochè uguali a quelli osservati nell' esperienza precedente con la somministrazione di Glicerofosfato per via ipodermica.

2° RICERCHE INTORNO AL CONTENUTO IN FOSFORO DEL CERVELLO E DEL FEGATO.

Queste ricerche furono istituite su *44* animali, di cui 7 cani e 37 conigli, suddivisi in 8 serie corrispondenti a condizioni sperimentali varie:

1. **Serie** — 4 Conigli, di una stessa figliata, ad alimentazione ridotta - (2 a controllo senza farmaci - 2 con iniezioni di *Lecitina.*)
2. **Serie** - 8 Conigli, di cui 3 di una stessa figliata) - 2 a dieta normale - 3 a digiuno completo - 3 a digiuno e con iniezioni di *lecitina* a dosi alte.
3. **Serie** — 9 conigli (3 di una stessa figliata) — 2 a dieta normale - 2 a completo digiuno - 2 a digiuno e con iniezioni di *Lecitina* - 3 a digiuno e con somministrazione orale di *lecitina.*
4. **Serie** — 4 cani (di 2 mesi) di una stessa figliata: 1 a dieta normale (contenente P = 0.436 - 0.335) - 3 a dieta povera di P (P = 0.062 - 0.08): ad uno di questi ultimi somministrazione ipodermica di *lecitina.*
5. **Serie** — 4. Conigli di una stessa figliata, tenuti ad alimentazione normale - (2 a controllo senza farmaci, - 2 con iniezioni di *Lecitina* a piccole dosi, per lungo periodo di tempo).
6. **Serie** — 3 cani (di 4 mesi), di una stessa figliata - 1 a dieta normale, rimanenti a dieta ridottissima *in toto.* Al 1. di questi ultimi iniezioni di *lecitina*; al 2. di *glicerofosfato sodico.*
7. **Serie** — 7 conigli, - 2 a digiuno - 2 a digiuno con somministrazione di *glicerofosfato sodico*, per bocca - 3 id. id. per iniezione.
8. **Serie** — 5 conigli, di una stessa figliata - 1 a dieta normale - 2 a digiuno - 2 a digiuno e con somministrazione per via ipodermica di *ipofosfito sodico* *).

---

*) Gli animali messi inizialmente in esperienza sommarono a *61*; comunico però solo i dati riferentisi a *44*, non avendo eseguite le determinazioni in tutti quei casi nei quali l' andamento dell' esperienza era stato turbato per qualsiasi ragione.

Gli animali di ciascuna serie venivano uccisi per dissanguamento, non appena cominciavano a presentare sintomi che ne facevano prevedere prossima la morte.

A ciascun animale si estraevano cervello e fegato (salvo che nella serie 5ª e 6ª nelle quali fu studiato solo il cervello) che, dopo pesati, si seccavano a b. m., indi su H^2SO^4. Sopra porzioni varie pesate dei singoli residui secchi, si eseguiva la determinazione del P totale e del P anorganico, dai quali dati, per diffeıenza, si otteneva il complessivo fosforo organico.

La distruzione della sostanza organica - dopo varie prove di metodi diversi (fusione con nitrato e carbonato sodico — con carbonato sodico e nitrato di bario) — venne sempre praticata col *metodo di Keller*, che potei constatare altrettanto sicuro dei metodi anzidetti e di esecuzione molto più comoda.

Sul residuo ottenuto dopo distruzione della sostanza organica, determinavo il *P totale*. Per il numero molto notevole di determinazioni che dovevo compiere, mi parve conveniente servirmi essenzialmente di un metodo volumetrico. Nonostante quanto si è scritto contro il metodo di Nubauer (o di Pincus) all' acetato di uranile, io credo di poter affermare con tutta sicurezza che, sopratutto per ricerche comparative, esso è in grado di dare ottimi risultati. Anche senza appellarmi all'autorità del *Fresenius* e del *Treadwell*, che riconoscono esplicitamente la bontà del metodo, posso ricordare le ricerche del *Brügelmann*, che di questo si servì, con risultati ottimi, per la determinazione del Ph (e dell'As) di composti organici varii. Ora, mi sembra superfluo il dimostrare che un metodo di dosaggio conveniente in ricerche di *chimica analitica pura*, non può a meno di esserlo, a maggior ragione, in ricerche, come quelle da me eseguite, da cui - piuttosto che *assoluta* esattezza - si richiedono dati sicuramente fra di loro comparabilt.

A raggiungere questo scopo, è necessario (oltreché, per ovvie ragioni, eseguire i dosaggi volumetrici con una soluzione preparata da *sè stessi)* di tener conto che un eccesso di acetato sodico nella soluzione di fosfati ostacola o ritarda la precipitazione del sale di uranio per opera del ferrocianuro potassico, Curai, per ciò, col maggior scrupolo, che la quantità di acetato sodici fosse in ciascuna delle mie determinazioni, sensibilmente costante, in rapporto alla quantità approssimativa di acido fosforico presente nelle singole soluzioni, ed alla diluizione di queste.

Finalmente, a ulteriore conferma della attendibilità dei risultati ottenuti col metodo volumetrico, in ciascuna serie di esperienze eseguivo due analisi di P di uno stesso organo, con metodo ponderale, dosandolo cioè, allo stato di pirofofosfato di magnesio. Le differenze riscontrate nei risultati ottenuti con i due metodi si mantennero sempre nei limiti degli errori analitici concessi.

Per la determinazione del P anorganico dei vari organi ho proceduto così: una quantità pesata di residuo secco veniva trattata per parecchi giorni, successivamente con alcool ed etere, per estrarne i fosfatidi, e sopratutto le sostanze grasse che avrebbero ostacolate le operazioni successive. Il residuo, non estratto col trattamento alcoolico etereo, veniva trattato ripetutamente con H^2O sia (acidulata con HNO^3): liquidi acquosi riuniti, si determinava, con le norme già descritte, il P anorganico.

I^a TAVOLA — CONIGLI ad alimentazione ridotta — Iniezioni ipodermiche di Lecitina.

ANIMALI	Durata dell' esperienza	PESO dell' animale		CERVELLO							FEGATO							Osservazioni
				Peso	Contenuto in Fosforo						Peso	Contenuto in Fosforo						
					assoluto			per cento				assoluto			per cento			
		iniziale	finale		Ph totale	Ph inorg.	Ph org. per differ.	Ph totale	Ph inorg.	Ph org. per differ.		Ph totale	Ph inorg.	Ph org. per differ.	Ph totale	Ph inorg.	Ph org. per differ.	
1° con-	14 giorni	2180	1445	8.6	0.0357	0.0059	0.0298	0.41	0.07	0.34		—	—	—	—	—	—	Dieta - gr. 100 rape.
2° trollo	19 »	2315	1900	8.9	0.0141	0.0045	0.0096	0.158	0.05	0.108	61.6	0.067	0.0295	0.0375	0.108	0.045	0.063	
3° leci-	19 »	2051	1515	8.95	0.0296	0.0043	0.0253	0.33	0.04	0.29	64.7	0.070	0.0267	0.0433	0.108	0.041	0.067	I conigli 3° e 4° ricevono in tot. gr. 9 lecit. (Merk) ciascuno.
4° tina	19 »	2341	1841	8.7	0.0141	0.0054	0.0087	0.16	0.06	0.10	58.65	0.0728	0.0254	0.0474	0.124	0.043	0.081	

II^a TAVOLA — CONIGLI (in parte di una stessa figliata). Digiuno - Iniezioni di Lecitina.

1° dieta	9 giorni	2340	2480	7.6	0.0093	0.0043	0.0050	0.12	0.056	0.064	74.8	0.0895	0.0276	0.0619	0.119	0.038	0.081	Dieta - pane gr. 70 - erba gr. 100.
2° normale	»	2612	2235	7.55	0.013	0.0047	0.0083	0.172	0.062	0.110	92.5	0.1406	0.0523	0.0883	0.152	0.05	0.096	
3° digiuno	»	2145	1655	8.1	0.0108	0.0047	0.0061	0.13	0.058	0.072	38.2	0.0332	0.0166	0.0166	0.08	0.04	0.04	Sono di una stessa figliata i conigli 1°, 3°, 4°.
4° digiuno	»	2625	2070	9	0.0152	0.0038	0.0114	0.177	0.04	0.137	49.6	0.081	0.024	0.057	0.16	0.05	0.11	
5° digiuno	»	2538	1835	9.75	0.0126	0.0043	0.0083	0.12	0.04	0.08	47.2	0.0853	0.0246	0.0607	0.18	0.05	0.13	
6° digiuno	8 »	2085	1800	10.2	0.028	0.0054	0.0226	0.274	0.053	0.221	70	0.098	0.016	0.082	0.12	0.02	0.10	6° - Quantità totale di lecitina iniettata, gr. 19.
7° e	7 »	2500	1920	10.5	0.0239	0.0039	0.0200	0.22	0.037	0.183	55	0.0478	0.0175	0.0303	0.086	0.031	0.055	7° - Qnantità totale di lecitina iniettata, gr. 13.
8° Lecitina	8 »	2545	2015	8	0.0359	0.0038	0.0321	0.44	0.047	0.393	59.5	0.0825	0.0195	0.063	0.133	0.032	0.106	8° - Quantità totale di lecitina iniettata, gr. 16.

IIIª TAVOLA — **CONIGLI** (alcuni di una stessa figliata). Digiuno - Lecitina per bocca e per iniezioni.

ANIMALI	Durata dell' esperienza	PESO dell' animale: iniziale	PESO dell' animale: finale	CERVELLO: Peso	CERVELLO: Contenuto in Fosforo, assoluto: Ph totale	assoluto: Ph inorg.	assoluto: Ph org. per differ.	per cento: Ph totale	per cento: Ph inorg.	per cento: Ph org. per differ.	FEGATO: Peso	FEGATO: Contenuto in Fosforo, assoluto: Ph totale	assoluto: Ph inorg.	assoluto: Ph org. per differ.	per cento: Ph totale	per cento: Ph inorg.	per cento: Ph org. per differ.	*Osservazioni*
1° dieta	5 giorni	1400	1465	6.91	0.0078	0.0019	0.0059	0.11	0.027	0.083	40.4	0.0162	0.0032	0.0130	0.04	0.008	0.032	Sono della stessa figl. i conigli 1°, 4°, 6°.
2° normale	»	1220	1195	6.27	0.0311	0.0048	0.0263	0.49	0.07	0.42	—		—	—	—	—	—	1°-2° - Dieta: gr. 50 pane, gr. 80 erba.
3° digiuno	»	1485	1285	6.9	0.0144	0.0039	0.0105	0.208	0.056	0.152	30.2	0.0166	0·0036	0.0130	0.05	0.01	0.04	
4° digiuno	»	1140	835	5.5	0.0248	0.0051	0.0197	0.45	0.09	0.36	23	0.0094	0.0022	0.0074	0.04	0.009	0.031	
5° lecitina per	»	1410	1100	7.85	0.0124	0.0028	0.0096	0.158	0.035	0.132	28.15	0.0327	0.0049	0.0278	0.11	0.017	0.093	5° - Quantità tot. di lecit. somministr. gr. 17.
6° iniezioni	»	1070	940	6.4	0.0248	0.0041	0.0207	0.38	0.06	0.32	22.5	0.0534	0.0059	0.0475	0.23	0.02	0.21	6° - Idem gr. 17.
7° lecitina	2 »	1580	1220	10.2	0.0099	0.0020	0.0079	0.097	0.019	0.078	37.3	0.0465	0.0039	0.0426	0.12	0.01	0.11	7° - Idem gr. 5.
8° per	3 »	1570	1275	7.78	0.0182	0.0028	0.0154	0.23	0.035	0.195	39.2	0.0227	0.0037	0.0190	0.057	0.009	0.048	8° - Idem gr. 7.
9° bocca	4 »	1680	1390	7.75	0.0490	0.0065	0.0425	0.63	0.08	0.550	20.9	0.0213	0.0029	0.0184	0.10	0.01	0.09	9° - Idem gr. 8.

IVª TAVOLA — **CANI** di una stessa figliata (di due mesi) — A dieta speciale povera di Ph - Iniezioni di Lecitina.

ANIMALI	Durata dell' esperienza	PESO dell' animale: iniziale	PESO dell' animale: finale	CERVELLO: Peso	CERVELLO: Contenuto in Fosforo, assoluto: Ph totale	assoluto: Ph inorg.	assoluto: Ph org. per differ.	per cento: Ph totale	per cento: Ph inorg.	per cento: Ph org. per differ.	FEGATO: Peso	FEGATO: Contenuto in Fosforo, assoluto: Ph totale	assoluto: Ph inorg.	assoluto: Ph org. per differ.	per cento: Ph totale	per cento: Ph inorg.	per cento: Ph org. per differ.	*Osservazioni*
1° dieta normale	50 giorni	1900	1620	43.7	0.1067	0.0154	0.0913	0.24	0.03	0.21	73.3	0.065	0.0204	0.0446	0.09	0 03	0.06	1° - Dieta: pane 75 gr. patate gr. 25 - burro di margarina gr. 7-
2° dieta povera di Ph	28 »	2465	1800	49.7	0.1311	0.0218	0.1093	0.26	0.04	0.22	79.7	0.0726	0.0201	0.0525	0.09	0.024	0.066	2°-3°-4° - Dieta: albume d'uovo gr. 20, burro di margarina gr. 15, glucos. gr. 10, patate gr. 25, NaCl gr. 2.
3° dieta povera di Ph	30 »	2300	1680	54	0.1607	0.0196	0.1403	0.29	0.02	0.26	68.7	0.079	0.0135	0.0655	0.11	0.02	0.09	3° - 36 ore prima della morte, si inietta 1 gr. di lecit. (Merck).
4° dieta povera di Ph e lecitina (per iniez.)	40 »	1730	1330	49.2	0.1285	0.0181	0.1104	0.26	0.03	0.23	49.9	0.0563	0.0172	0.0391	0.11	0.03	0.08	4° - Tot. lecit. iniet. gr. 16.

V[a] TAVOLA — **CONIGLI di una stessa figliata ad alimentazione normale ed iniezione ipodermica di Lecitina.**

ANIMALI	Durata dell' esperienza	Peso dell'animale: iniziale gr.	Peso dell'animale: finale gr.	CERVELLO: Peso	Contenuto in Fosforo, assoluto: P tot.	assoluto: P inorg.	assoluto: P org. per differenza	per cento: P tot.	per cento: P inorg.	per cento: P org. per differenza	*Osservazioni*
1° controlli	38 giorni	865	1040	7.[illegible]	0.0224	0.0053	0.0172	0.315	0.073	0.242	Dieta quotidiana: pane gr. 40, erba gr. 100. Dopo 20 giorni si porta la dieta a 50 gr. di pane e 120 di erba.
2° controlli	id.	767	708	7.22	0.0134	0.0039	0.0095	0.130	0.054	0.076	
3° Lecit. (p. via ipoder.)	id.	826	1046	7.8	0.0117	0.0043	0.0174	0.15	0.055	0.095	I conigli 3° e 4° ricevono in 38 giorni *10 grammi* ciascuno di Lecit. Merk (contenente, in toto, 0.42 P).
4° Lecit. (p. via ipoder.)	id.	700	800	6.55	0.0261	0.0043	0.0217	0.39	0.06	0.33	

VI[a] TAVOLA — **CANI della medesima figliata (di mesi 4) a dieta ridotta. Lecitina - Glicerofosfato sodico.**

1° Lecitina	21 giorni	2550	2040	54.9	0.089	0.021	0.068	0.162	0.038	0.124	Dieta (ridotta): gr. 25 pane, gr. 50 acqua. Lecit. iniett. gr. 7.
2° Glicerofosfato sodico	23 »	2755	2100	53.3	0.0639	0.0199	0.044	0.119	0.037	0.082	Dieta (id.): Glicerofosfato sod. p. iniez. gr. 10, p. bocca gr. 12
3° Controllo (senza farmaci)	23 »	3900	2550	39.4	0.0417	0.011	0.0307	0.105	0.028	0.077	Dieta normale: gr. 150 pane, gr. 20 carne, gr. 200 acqua. (Nei primi 5 giorni, e negli ultimi 4 l'animale non consumò l' intera dieta).

VIIª TAVOLA — **CONIGLI** — Digiuno - Glicerofosfato sodico per bocca e per via ipodermica.

ANIMALI	Durata dell' esperienza	PESO dell' animale		CERVELLO							FEGATO							Osservazioni
				Peso	Contenuto in Fosforo						Peso	Contenuto in Fosforo						
					assoluto			per cento				assoluto			per cento			
		iniziale	finale		Ph totale	Ph inorg.	Ph org. per differ.	Ph totale	Ph inorg.	Ph org. per differ.		Ph totale	Ph inorg.	Ph org. per differ.	Ph totale	Ph inorg.	Ph org. per differ.	
1° digiuno	3 giorni	1645	1170	8.35	0.0091	0.0033	0.0068	0.109	0.027	0.082	26.35	0.0157	0.0049	0.0108	0.059	0.018	0.041	
2°	»	1460	1130	8.3	0.0052	0.0018	0.0034	0.062	0.02	0.042	—	—	—	—	—	—	—	
3° glic. per	2 giorni	1587	1250	7.42	0.0087	0.0022	0.0065	0.118	0.029	0.089	43.3	0.0261	0.0061	0.02	0.06	0.014	0.046	Glic.-fosf. sodico somm. a ciasc. animale tot. gr. 6.
4° bocca	»	1500	1270	7.88	0.0250	0.0041	0.0209	0.317	0.052	0.265	33	0.0163	0.0047	0.0116	0.049	0.014	0.035	
5° glic.	»	1660	1315	8.5	0.0317	0.0056	0.0261	0.372	0.065	0.307	41.2	0.0244	0.0055	0.0189	0.059	0.013	0.046	
6° per	»	1570	1290	7.35	0.0259	0.0048	0.0211	0.368	0.065	0.303	43.7	0.0229	0.0050	0.0179	0.052	0.011	0.041	
7° iniez.	»	1570	1275	8.2	0.0078	0.0028	0.0050	0.095	0.034	0.061	44.2	0.0222	0.0052	0.0170	0.05	0.012	0.038	

VIIIª TAVOLA — **CONIGLI** di una stessa figliata - Iniezioni di Ipofosfito sodico.

ANIMALI	Durata dell' esperienza	PESO dell' animale iniziale	finale	CERVELLO Peso	Ph totale	Ph inorg.	Ph org. per differ.	Ph totale (per cento)	Ph inorg. (per cento)	Ph org. per differ. (per cento)	FEGATO Peso	Ph totale	Ph inorg.	Ph org. per differ.	Ph totale (per cento)	Ph inorg. (per cento)	Ph org. per differ. (per cento)	Osservazioni
1° dieta normale	4 giorni	1085	1160	6.9	0.0139	0.0032	0.0107	0.20	0.04	0.16	39.83	0.0094	0.0022	0.0074	0.02	0.005	0.015	Dieta normale gr. 40 pane, gr. 70 erba.
2° digiuno	»	960	830	6.35	0.014	0.0029	0.0111	0.22	0.04	0.18	21.15	0.0114	0.0029	0.0085	0.05	0.01	0.04	4° - Ipofosf. sodico sommin. tot. gr. 9.
3°	»	1045	800	6.8	0.0176	0.0043	0.0133	0.25	0.06	0.19	24.05	0.0075	0.0019	0.0056	0.03	0.008	0.024	
4° dig. ed	»	1183	945	6.9	0.0137	0.0039	0.0098	0.19	0.05	0.14	31.58	0.014	0.0031	0.0109	0.04	0.009	0.031	5° - Idem tot. gr. 5.
5° ipofosf.	3 giorni	955	790	6.57	0.0113	0.0038	0.0075	0.17	0.05	0.12	29.3	0.0144	0.0033	0.0111	0.049	0.01	0.039	

Il fatto che, con la maggiore evidenza, vien dato di constatare all'esame comparativo dei risultati analitici riassunti nelle tavole precedenti, concerne la grande variabilità individuale del contenuto di P del cervello e del fegato, anche in condizioni presumibilmente normali: variabilità che è, sopratutto, a carico del complessivo P organico, mentre il P in combinazione salina minerale si presenta in quantità sensibilmente costante.

In dipendenza di ciò, è chiaro che le induzioni che si possono trarre dalle esperienze sugli effetti che la dieta povera di P od il digiuno o la somministrazione di composti fosforati esercitano sulla quantità di P presente nel cervello e nel fegato, necessariamente non hanno che un carattere di probabilità.

Per quanto, dunque, sia lecito fondarsi su dati tanto variabili, sembrerebbe che modificazioni apprezzabili nel contenuto in P, del cervello e del fegato in seguito al digiuno, alla riduzione della dieta, alla dieta povera di P non si osservino che in un numero assai limitato di casi.

Altrettanto si può dire in riguardo agli effetti della somministrazione ipodermica di *ipofosfito sodico:* ove l'aumento che si rileva nelle cifre delle quantità assolute (per il P del fegato), non è che apparente, e scompare, considerando le percentuali: (tav. VIII[a]).

Di ancor più difficile interpretazione sono i dati analitici riferintisi all'azione dei glicerofosfati e della lecitina.

In seguito alla somministrazione di **glicerofosfato sodico** per via gastrica si osservò in un solo caso un notevole aumento di P (totale ed organico) del cervello: nessuna apprezzabibile variazione, invece, nel contenuto in P del fegato.

Con la somministrazione dello stesso sale per via ipodermica si constatò in 2 casi un quantitativo di P nel cervello notevolmente superiore alle cifre più di frequente

osservate negli animali di controllo: in un 3° caso la quantità di P cerebrale fu invece piuttosto inferiore alle cifre stesse. (Tav. VII.ª).

Nel fegato, non si rilevò mai un reale aumento dei valori del *P*. Aumento di P (totale ed organico) si ebbe finalmente in un cane a cui il glicerofosfato venne somministrato parte per via gastrica, parte per via ipodermica. (Tav. VI.ª).

In alcune delle numerose esperienze istituite con la lecitina sembra, di poter constatare un netto e cospicuo aumento del P organico del cervello e del fegato: sopratutto nella esp. II.ª per il cervello, nella III.ª per il fegato. Ben dimostrativa anche parrebbe la V.ª esperienza, dalla quale si rileva che il P cerebrale (ma non l'epatico) va crescendo dall'animale normale, a quello sottoposto all'azione dei glicerofosfati, a quello, infine, lecitinizzato.

Un aumento abbastanza sensibile si osserverebbe anche — sia per il cervello che per il fegato — nella serie dei 4 cuccioli a dieta povera di P: e ciò, tanto nel cane mantenuto a lungo sotto l'azione della lecitina, quanto, più specialmente, in quello a cui un gr. di lecitina era stato iniettato solo il giorno prima della morte.

Ma io non credo che, da questi risultati, si possa essere autorizzati a concludere, in modo sicuro, che la lecitina (ed, in grado minore, anche i glicerofosfati,) sieno capaci di aumentare il contenuto di P del cervello e del fegato: chè anzi credo — dopo le esperienze riferite — di dovere ancor più insistere nell'affermare che sicure illazioni in argomento si potrebbero trarre solo da un numero estremamente grande di osservazioni.

Infatti, dal momento che il contenuto di P degli organi di animali presumibilmente normali e tenuti in condizione che li rendano, quanto è possibile, comparabili, oscilla entro

limiti vastissimi (0,1-0,5-0,6 %), non inferiori a quelli che raggiunge in animali lecitinizzati, sarebbe azzardato attribuire alla lecitina l'attitudine ad aumentare le riserve di P degli organi, anche prescindendo dal fatto che, in molti casi, il contenuto di P di essi si mostra assai scarso, pure in seguito a somministrazione di lecitina.

Non credo poi neppur opportuno di stabilire delle medie aritmetiche delle cifre rilevate in ciascuna delle condizioni sperimentali da me studiate: data la grande differenza dei termini estremi, le medie non potrebbero offrire che una falsa apparenza di uniformità nel comportamento del P degli organi: e mi sembra molto più rigoroso limitare le mie considerazioni ai singoli dati numerici ottenuti in ciascuna esperienza, anche se ciò mi obbliga a trarre dalle mie ricerche conclusioni puramente dubitative.

D'altra parte i dosaggi di P da me praticati nei cani e nei conigli, corrispondono nella grande varietà dei risultati, a quanto da altri ricercatori fu constatato anche per il cervello dell'uomo. Ho già ricordato che il Richet ammette che il cervello umano contenga in media gr. 2,5 di $P^2 O^5$ (= 1.09 P per mille): mentre i valori constatati da altri salgono a 5-6-12 gr, (12 gr. $P^2 O^5$ ‰ = 5,24 P ‰). Ora queste cifre estreme corrispondono perfettamente alle cifre minime e massime da me ottenute.

Appare quindi probabile che la *variabilità, entro larghi confini, del contenuto di P del cervello e del fegato sia un fenomeno fatto di ordine generale:* le cui condizioni determinanti noi non conosciamo affatto, o conosciamo solo imperfettamente.

Allo studio, appunto, di tali condizioni, si dovrebbe ora, a mio credere, indirizzare ampiamente la ricerca sperimentala: sopratutto, per indagare se, — almeno alle cifre estreme del contenuto di P degli organi — corrispondano delle *condizioni fisiologiche costanti.*

CONCLUSIONI

Le mie esperienze riconfermano ancora una volta l'inesistenza di un *rapporto costante tra* **N** *e* **P** *eliminati con l'urina:* in esse infatti, non di rado si osservano modificazioni del ricambio di uno di questi due elementi, senza concomitanti variazioni dell' altro, o con variazioni in senso opposto.

Per quanto concerne il *ricambio delle sostanze azotate,* esso si mostra sensibilmente modificato dai composti fosforati, tanto minerali che organici. Il fatto predominante che risulta dalle mie esperienze, sembra una *accentuazione della disassimilazione azotata,* in seguito a somministrazione, sia di ipofosfito sodico, sia di glicerofosfati o di lecitina.

Non è, tuttavia, da escludere, che la lecitina possa influenzare il ricambio azotato in senso opposto — come fu notato da molti AA.: sembra, però, che tale insolito comportamento della lecitina coincida con quei casi nei quali l' eliminazione di N sia, in precedenza, anormalmente accresciuta.

Anche le quantità del *Cl* presente nelle urine, per influenza dei composti fosforati, tendono, per lo più, ad aumentare: pur non essendo tali modificazioni assolutamente costanti.

Comportamento sensibilmente costante, invece, e caratteristico, presenta il *ricambio del P* in seguito a somministrazione di composti fosforati.

La somministrazione di *ipofosfito sodico* non provocò mai nelle mie esperienze alcun corrispondente aumento del P eliminato. Ma, poichè io stesso, a conferma di dati precedenti, ho potuto constatare che, ordinariamente, dopo l'intro-

duzione di altri composti anorganici di P (fosfati), quest' ultimo ricompare all' eliminazione in quantità esattamente corrispondenti a quello somministrato, è necessario ammettere che, a tal riguardo, *il comportamento dei composti anorganici del P non sia identico per tutti.* Da che tali differenze dipendano, non mi sembra che le conoscenze nostre ci permettano oggi di determinare.

Il P somministrato con *l'acido fosfoglicerico* non viene eliminato in totalità: in alcuni casi, anzi, se ne ritrova nell'urina, solo una quantità piccolissima. E ciò, tanto in seguito alla somministrazione gastrica, quanto a quella ipodermica.

Anche il P introdotto ipodermicamente con la *lecitina* (*ex ovo* di Merck e di Erba) non si trovò all'eliminazione che in piccole quantità le quali in nessun caso superarono la la metà di quello somministrato,

Tale tendenza del P di alcuni composti organici ed anorganici a permanere nell' organismo, sarebbe facilmente interpretabile, se — al mancato aumento nella eliminazione — corrispondesse un aumento costante e sicuro del P stesso negli organi da me analizzati. Ma, data l'incostanza dei risultati — su cui mi sono già intrattenuto — di queste ultime ricerche non resta ad ammettere che: o il P si accumuli sopratutto in tessuti diversi da quelli da me studiati (segnatamente iu quello osseo e nel muscolare); oppure che i singoli tessuti sieno capaci di assimilare l'eccesso di P introdotto, non costantemente, ma solo quando si trovino in particolari condizioni di bisogno di questo elemento.

Questa seconda ipotesi mi sembra la più probabile: poichè non è facile ammettere, senza prove dirette, che solo il cervello ed il fegato sieno incapaci di trattenere il P somministrato sotto forma dei suoi composti organici, mentre altri organi posseggano sempre l'attitudine a fissarlo.

Non avendo estese le mie ricerche al P dei muscoli,

non credo di potermi pronunciare intorno a quanto sostiene il Franchini, che, cioè, il tessuto muscolare costituisca un ampio deposito di riserva di composti fosforati. Ma, per quanto concerne il fegato — che secondo il Franchini, avrebbe rispetto al P un ufficio analogo a quello dei muscoli — le mie ricerche mi rendono propenso ad ammettere che l'accumularsi del P in esso non rappresenti un fatto assolutamente costante.

Quanto alle differenze di comportamento fra composti organici e composti anorganici di P non è da escludere che, come avviene per altri corpi, i primi rappresentino una forma di somministrazione per la quale il P sia più facilmente utilizzabile dall'organismo. I risultati da me ottenuti con l'ipofosfito sodico, sembrerebbero, però, indicare la possibilità, da parte dell'organismo, di assimilare anche alcuni composti anorganici per ricostituire le riserve di P.

***

Dai fatti e dalle considerazioni fin qui esposte, mi sembra apparire chiaramente dimostrato che, le eventuali applicazioni terapeutiche razionali dei composti fosforati, debbano essenzialmente essere in rapporto con le modificazioni del ricambio organico — azotato e fosforato — che i composti sono stessi atti a provocare.

L'aumento del peso corporeo, constatato da alcuni AA. per azione della lecitina e dei glicerofosfati, appare dalle mie esperienze, non altro che un fenomeno secondario a migliorate condizioni di assimilazione degli alimenti, e quindi ad una maggiore introduzione di questi: poichè, infatti, mantenendo invariata l'alimentazione, in nessuna delle mie ricerche gli animali lecitinizzati presentarono un aumento di peso in proporzioni più elevate degli animali normali; o in confronto di questi ultimi, una diminuzione meno accentuata.

Quanto poi all'affermazione che i composti organici del P sieno « i medicamenti della denutrizione fosforica del tessuto nervoso », non credo che si posseggano dati di fatto che sicuramente la possano dimostiare. Poichè, se è indubbio che la lecitina ed i glicerofosfati — e, secondo le mie esperienze, anche gli ipofosfiti — sieno farmaci atti a fornire P assimilabile, non conosciamo con certezza nè in quali tessuti, nè in quali condizioni, nè in quali forme il P stesso si fissi nell'organismo.

E parmi molto più rigoroso il conchiudere richiamando l' attenzione su tali punti ancora oscuri , che non il pretendere, con ipotesi ed affermazioni sfornite di sicura base sperimentale, di aver risolti tutti i complessi problemi che offre lo studio del comportamento farmacologico dei composti fosforati.

(Istituto Farmacologico).

Pavia, aprile 1909.

BIBLIOGRAFIA

1. Voit — In « Trattato di Fisiologia » di Hermann.
2. Satta — Arch. Scienze mediche, 1907, N. 19.
3. Tudichum — Die chem. Constit. d. Gehirnes, 1901.
4. Gobley — Iournal de Pharmacie et de Chimie. 1846-1856.
5. Strecker — Ann. d. Chem. u. Pharmacie, 1868, p. 77.
6. Erlandsen — Citato da Bang. (9).
7. Henriques e Hansen — Id.
8. Cousin — C. R. 137°.
9. Bang — Ergebn. d. Physiol. 1907 p. 131.
10. Stoklaza — Zeits. f. Physiol. Chem. 23° p. 343.
11. Bing — Cit. da Bang (9).
12. Liebermann — Arch. f. g. Physiol., 54°.
13. Siegfried — Zeits. f. Physiol. Chemie, 21°, p. 360.
14. Kutscher — Zeitscr. f. Physiol. Chemie, 26° p. 110, 38°, p. 11.
15. Panella — Arch. ital. de Biol. 39°, p. 263-283, Giorn. R. Accad. Med. di Torino, 1903.
16. Cavazzani — Gazzetta ospedali, 1904, p. 19.
17. Balke e Ide — Zeitscr. f. Phys. Chem. 21°, p. 380.
18. Grandis — Arch. ital. de Biol. 33°, p. 429-439.
19. Spameni — Id. id. 35°, p. 379.
20. Rockwood — Arch. f. Physiol. 1905, p. 1.
21. Valenti — Arch. Farmacol. Sperim. 1908 (X°).
22. Miescher — Cit. da Gilbert e Posternak (34) e da Bunge (Tratt. chim. fisiol. p. 71).
23. Ehrström — Citato da Magnus Levy. in Path. d. Stoffwech. di Noorden. 1°, p. 457.
24. Schmidt — Id. id.
25. Falk — Id. id.
26. Tigerstedt — Id. id.
27. Rewnall — Id. id.

28. Bischoff — Zeits. f. Biologie, III, p. 309.
29. Yvon — Cit. da Vieillard p. 30.
30. Vieillard — Sémiologie urinarie, 1902, p. 85.
31. Beaunis — Cit. da Vieillard.
32. Gautier — Id. id.
33. Thorion — Id. id.
34. Gilbert e Posternak — La medication phosphorée, 1903, Paris.
35. Zuelzer — Virchow's Archiv. 66°, p. 233.
36. Luciani — Fisiologia del digiuno, Firenze 1889.
37. Forster — Zeits. f. Biol. 9°, p. 297.
38. Zadick — Pfluger's Archiv. 72°, p. 75.
39. Hammarsten — Chem. Physiol.
40. Engelmann — Arch. f. Anat. Physiol. u. Wiss. Mediz. 187°, p. 14.
41. Weiske — Zeits. f. Biol. VII, p. 179-333.
42. Munk — Virchow's Arch., 1893.
43. Weil e Zeitler — Zeit. f. Physiol. Chem. VI, p. 557.
44. Macleod — Id. 28°, p. 535.
45. Mosler — Citato da Zuelzer, (vedi 35).
46. Hammond — Cit. da Gilbert e Posternak, (34).
47. Byasson — Thèse de Paris, 1868.
48. Darier — Cit. da Gley (cfr. 67).
49. Strübing — Id. id.
50. Stcherback — Arch. de Medécine éxper. 1893, p. 300.
51. Paton — Journ. of. An. a. Physiol. v, p. 296.
52. Mairet — Recher. sur l'élimin. de l'ac. phosph. ecc., Paris 1884.
53. Speck — Arch. f. exper. Path. u. Therapie, 15°, p. 81.
54. Thorion — Thése de Nançy, 1893.
55. Preysz — Citato da Belmondo (Riv. Freniatria, 32°, p. 670).
56. Wood — Citato da Marro, (57).
57. Marro — Lavoro mentale e ricambio materiale, Torino 1889.
58. Rivano — Annali di Freniatria, 1888, (1°).
59. Raspopoff — Citato da Stcherback (50).
60. Liebermann — Pfluger's Archiv. 1888, p. 71.
61. Mendel — Arch. f. Psychiatrie, 111°, p. 642.
62. Vanni e Pons — Chem. Centralblatt, 1887.
63. Turner — Citato da Valenti, (65).
64. Gilles de la Tourrette — Cit. da Gley, (67).
65. Valenti — Arch. Farmac. sperim. 1903 (III).
66. Richet — Diction. de Physiol. III, p. 44.

67. Gley — Etudes de Psycol. physiol. 1903, Paris.
68. Gautier — Cit. dai Morselli, (73).
69. Liebreich — Cit. da Errani, (72).
70. Gutnikov — Allg. Zeits. f. Psych. 1896.
71. Ceconi — Morgagni, 1898, p. 3.
72. Errani — Rassegna di Terapia, 1908 sett.
73. Morselli E. ed. A. — Studio sugli olii di oliva iodati e fosforati, 1909.
74. Malerba — Atti Congr. int. Chimica. 1906, V°, p. 23.
75. Serono — Soc. Chimica Roma, giugno 1908.
76. Franchini — Arch. di Farmacologia Sper. 1908, 8 9.
77. Serono e Percival — Giorn. Accad. Med. Torino 1899, p. 59.
78. De Filippi — Zeits. f. Physiol Chernie. 49.° p. 433.
79. Sotnichewski — id. id. 4°, p. 214.
80. Lépine et Eymonnet — C. R. Soc.Biol. 1882 pag. 622.
81. Lépine et Aubert — id. id. 1884 p. 238.
82. Pasqualis — Ann. di Chimica e Farmacia - 1894 p. 145 - 1893 p. 137.
83. Bülow — Pflugêrs Archiv 57°. p. 19.
84. Micheli e Serono — Riforma medica, 1897 p. 15.
85. Ceconi — Morgagni, 1896 p. 11.
86. Speck — vedi n. 53.
87. Lusena — Sperimentale 57°. p. 1.
88. Rem Picci e Bernasconi — cit. da Reale: Chim. Clinica.
89. Teissier — Thèse de Paris, 1876.
90. Giacosa — Accad. Med. Torino, 1904 (7-8).
91. Herter — Patologia Chimica.
92. Neuberg — La Fosfaturia. in Noorden II. p. 500.
93. Minkowski — cit. da Reale, p. 88.
94. Cantani - Manuale di Mat. Medica I°, p. 139.
95. Storch — citato da Zuelzer, p. 35.
96. Zadick — Arch. f. g. Physiol. 77°, p. 1.
97. Vosgien et Géroline — C. R. Soc. Biol. 1899 p. 770.
98. Robin — Bull. de Térapeut. 128°, p. 385-433.
99. De Stella — Arch. int. de Pharmacodyn, III, 1897.
100. Bergmann — Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 47°, p. 77.
101. Sanson — C. R. Soc. Biol. 1896 p. 685.
102. Bardet — C. R. 14°, p. 956.
103. Tunnicliffe — Arch. iutern. de Pharmacodyn, 16°, p. 207.

104. Marfori — Arch. Fisiologia - 1905 p. 217 - 1908 p. 207 - e Arch. f. exp. Path. u. Pharm. suppl. 1908 p. 378.
105. Danilewski — C. R. 121°, p. 1167 - 123°, p. 195.
106. Serono — Riforma medica, 1897.
107. Wildiers — La Cellule, 17°.
108. Stassano e Billon — C. R. Soc. Biol. 1906, p. 276-277.
109. Desgrez et Zaky — id. 1900 p. 794 - 1901 p. 647 - 1901 p. 830 - 1902 p. 501-730.
110. Selenski — cit. da Slowtzoff (cfr. 118).
111. Morischau — Tèse de Paris 1901.
112. Massaciu — Deut. Med. Woch. 1901.
113. Iliin — cit. da Slowtzoff. p. 118.
114. Zuntz — Terapie der Gegenwart 1900 p. 529.
115. Völtz —Pfluger's Arch. 1905 p. 415
116. Kronheim e Müller — Zeits. f. diät. u. phys. Ther, 6°, 1.
117. Siwertzeff — cit de Slowtzoff, (118).
118. Slowtzoff — Hoffmeister Beiträge, 1906 p. 370.
119. Buchmann — Zeits. f. Phys. u. Diät. Ther. 1904, (2-3).
120. Mayer — Berl. kl. Wochens. 1905 p. 35.
121. Bokay — Zeit. f. Phys. Chemie. 1° p. 157.
122. Stassano e Billon — C. R. Soc. Biol. 1903 p. 482.
123. Slowtzoff — Hoffm. Beitr. 1905 p. 508.
124. Bergell e Braunstein — Therapie der Gegenwart 1905 p. 4.
125. Haskbroeck — Zeits. f. Physiol. Chemie 1904 p. 189.
125. *bis* Munk e Rosenstein — Wirchow's Archiv. 23° p. 230.
126. Drowsdow — Zeits.f. Physiol. Chemie 1° p. 22.
127. Detre e Sellei — Berl. Kl. Woch. 1905 p. 940
128. Marcuse — Arch. f. g. Physiol. 67° p. 373.
129. Giacosa — vedi 90 — e Acc. Med. Torino 1905 p. 4 e 1907 (5-6).
130. Scofone — Acc. Med: Torino, 1904 (11-12).
131. Bock — Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. 1908 p. 227.

